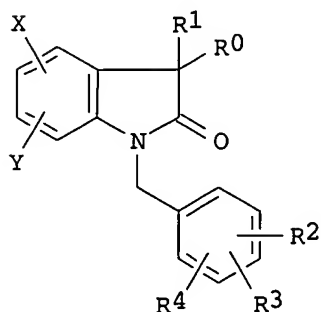
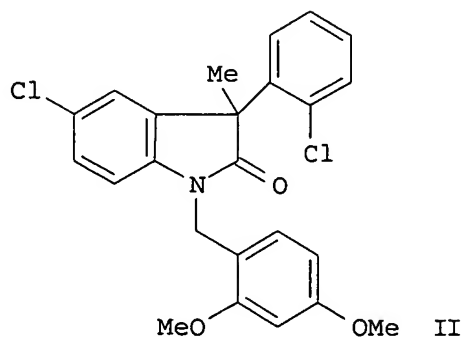


L1 ANSWER 1 OF 1 HCAPLUS COPYRIGHT 2004 ACS on STN
 AN 2001:747752 HCAPLUS
 DN 135:303770
 TI Preparation of indolin-2-one derivatives and their use as oxytocin
 receptor ligands
 IN Foulon, Loiec; Garcia, Georges; Serradeil-le Gal, Claudine; Valette,
 Gerard
 PA Sanofi-Synthelabo, Fr.
 SO PCT Int. Appl., 122 pp.
 CODEN: PIXXD2
 DT Patent
 LA French
 FAN.CNT 1

| | PATENT NO. | KIND | DATE | APPLICATION NO. | DATE |
|------|---|------|----------|-----------------|--------------|
| PI | WO 2001074775 | A1 | 20011011 | WO 2001-FR980 | 20010402 <-- |
| | W: | | | | |
| | AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, | | | | |
| | CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, | | | | |
| | HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, | | | | |
| | LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, | | | | |
| | RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, | | | | |
| | VN, YU, ZA, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM | | | | |
| | RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW, AT, BE, CH, CY, | | | | |
| | DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR, BF, | | | | |
| | BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG | | | | |
| | FR 2807038 | A1 | 20011005 | FR 2000-4193 | 20000403 |
| | FR 2807038 | B1 | 20020816 | | |
| | AU 2001046671 | A5 | 20011015 | AU 2001-46671 | 20010402 |
| | EP 1272468 | A1 | 20030108 | EP 2001-919610 | 20010402 |
| | R: | | | | |
| | AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, | | | | |
| | IE, SI, LT, LV, FI, RO, MK, CY, AL, TR | | | | |
| | BR 2001009814 | A | 20030121 | BR 2001-9814 | 20010402 |
| | NZ 521617 | A | 20030530 | NZ 2001-521617 | 20010402 |
| | JP 2003529586 | T2 | 20031007 | JP 2001-572470 | 20010402 |
| | NO 2002004749 | A | 20021203 | NO 2002-4749 | 20021002 |
| | US 6673790 | B1 | 20040106 | US 2002-240483 | 20021002 |
| PRAI | FR 2000-4193 | A | 20000403 | | |
| | WO 2001-FR980 | W | 20010402 | | |
| OS | MARPAT 135:303770 | | | | |
| GI | | | | | |



I



II

AB Title compds. I [R0 = substituted Ph, pyridyl; R1 = alk(en/yn)yl, alkoxy carbonyl, phenyloxy carbonyl, etc.; R2, R4 = H, Cl, F, alkyl, alkoxy; R3 = Cl, F, alkyl, alkoxy, OH, carbamoyl, alkyl carbonylamino, NO2, CN, etc.; X, Y = H, Cl, Br, I, F, alkoxy, CF3] were prepared Over 200 examples were prepared E.g., 5-chloro-3-(2-chlorophenyl)-3-methylindolin-2-one (preparation given) was treated with t-BuOK in THF @ -40°C, warmed to

11

12

0°C and cooled to -60°C. To this cooled mixture was added a solution of 2,4-dimethoxyphenylmethanol that was reacted with PBr₃ (Et₂O, -50°C - 0°C); the resulting solution warmed to room temperature to give II after work-up. Enantiomers of II were obtained by chiral chromatog. I have affinity for oxytocin receptors (no data) and are used to treat (e.g.) autism, depression, schizophrenia, etc.

RE.CNT 2 THERE ARE 2 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS RECORD
ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE FORMAT



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
11 octobre 2001 (11.10.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/74775 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 209/34, A61K 31/404, A61P 5/10, C07D 209/38,
405/10, 401/04, 401/12, 403/12, 403/10, 401/10, 405/12(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/00980(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international : 2 avril 2001 (02.04.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/04193 3 avril 2000 (03.04.2000) FR(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : FOULON,
Loïc [FR/FR]; 35, rue Saint Christophe, F-31120 Portet sur
Garonne (FR). GARCIA, Georges [FR/FR]; 76, chemin de
la Bergerie, F-34110 Frontignan (FR). SERRADEIL-LE
GAL, Claudine [FR/FR]; 45, avenue des Troubadours,
F-31750 Escalquens (FR). VALETTE, Gérard [FR/FR];
8, rue de Montségur, F-31120 Lacroix-Falgarde (FR).

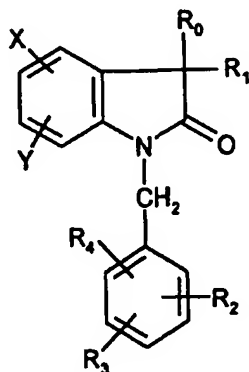
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: INDOLIN-2-ONE DERIVATIVES, PREPARATION AND THEIR USE AS OCYTOCIN RECEPTOR LIGANDS

(54) Titre : DERIVES D'INDOLIN-2-ONE ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE LIGANDS DES RECEPTEURS DE L'OCYTOCINE

(57) Abstract: The invention concerns novel indolin-2-one derivatives or formula (I), their preparation and pharmaceutical compositions containing them. Said compounds have an affinity for oxytocin receptors.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'indolin-2-one de formule (I), la préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant. Ces composés sont affins pour les récepteurs de l'ocytocine.



(I)

DERIVES D'INDOLIN-2-ONE ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE LIGANDS DES RECEPTEURS DE L'OCYTOCINE

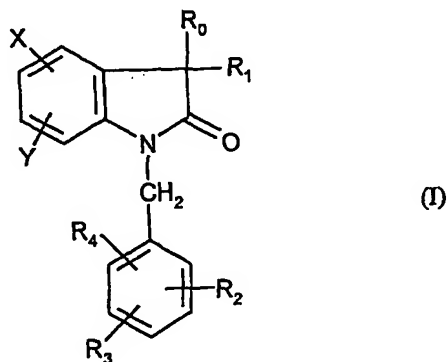
La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'indolin-2-one, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques les comprenant. Ces nouveaux dérivés sont des ligands puissants et sélectifs des récepteurs de l'ocytocine et peuvent donc être utilisés en tant que principe actif dans des compositions pharmaceutiques, notamment dans le domaine obstétrique ou gynécologique.

L'ocytocine (OT) est une hormone neurohypophysaire, de structure nonapeptidique cyclique proche de celle de la vasopressine arginine (AVP). Les récepteurs de l'ocytocine se trouvent essentiellement sur le muscle lisse de l'utérus et sur les cellules myoépithéliales des glandes mammaires. Ainsi, l'ocytocine joue un rôle important dans la parturition puisqu'elle intervient dans la contraction du muscle utérin et dans la lactation. Par ailleurs, les récepteurs de l'ocytocine sont également localisés dans d'autres tissus périphériques et dans le système nerveux central ; l'ocytocine peut donc avoir des effets dans les domaines cardiovasculaire, rénal, endocrinien ou comportemental.

Des dérivés d'indolin-2-one ont été décrits dans certaines demandes de brevet comme des ligands des récepteurs de la vasopressine et éventuellement des récepteurs de l'ocytocine ; on pourra citer les demandes de brevet WO 93/15051, EP 636608, EP 636609, WO 95/18105, WO 97/15556 et WO 98/25901. Jusqu'à présent, aucun dérivé d'indolin-2-one n'a été décrit en tant que ligand puissant et sélectif des récepteurs de l'ocytocine.

Il a été maintenant trouvé que certains dérivés d'indolin-2-one sont des ligands puissants et sélectifs des récepteurs de l'ocytocine.

Ainsi, selon l'un de ses aspects, la présente invention concerne de nouveaux dérivés d'indolin-2-one sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères de formule :



dans laquelle :

- R_0 représente un groupe choisi parmi :



dans lequel :

- Z_1 représente un atome de chlore, brome, iode ou fluor, un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy ou trifluorométhyle ;
- Z_2 représente un atome d'hydrogène, de chlore, brome, iode ou fluor, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₃-C₅)cycloalkyle, (C₁-C₄)alcoxy, un groupe (C₃-C₅)cycloalcoxy, ou (C₁-C₄)polyfluoroalkyle ;
- R_5 représente T_1W dans lequel T_1 représente $-(CH_2)_m$, m pouvant être égal à 0 ou 1, W représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxycarbonyle (ou carboxyle), (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, 1,3-dioxolan-2-yle, 1,3-dioxan-2-yle,

ou bien W représente un groupe $-NR_6R_7$ dans lequel R_6 et R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alkylsulfonyle ou phénylsulfonyle dans lequel le groupe phényle peut être mono, di ou trisubstitué par Z_5 ; ou bien R_6 et R_7 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe morpholinyle éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un oxo, ou bien R_6 et R_7 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pipérazinyle éventuellement substitué en position 4 par un substituant Z_3 ; ou bien R_6 et R_7 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pyrrolidinyle ou pipéridinyle, lesdits groupes pyrrolidinyle et pipéridinyle étant éventuellement substitués par Z_4 ;

ou bien W représente un groupe $-NR_8COR_9$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle et R_9 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, benzyle, pyridyle, phényle, ledit groupe phényle pouvant être mono, di ou trisubstitué par Z_5 ; ou bien R_9 représente un groupe $-NR_{10}R_{11}$ dans lequel R_{10} et R_{11} représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle, ou bien R_{10} et R_{11} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, ou morpholinyle éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou bien R_9 représente un groupe pyrrolidin-2-yle ou 3-yle, pipéridin-2-yle, 3-yle ou 4-yle, lesdits groupes pyrrolidinyle et pipéridinyle étant éventuellement substitués par Z_7 ; ou bien R_9 représente un groupe $-T_2R_{12}$ ou $-T_2-COR_{12}$ dans lequel T_2 représente $-(CH_2)_n$, n pouvant être égal à 1, 2, 3 et 4, et

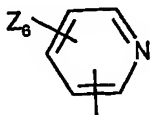
R₁₂ représente un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou -NR₁₀R₁₁, R₁₀ et R₁₁ étant tels que définis ci-dessus ;

ou bien W représente un groupe -CONR₁₃R₁₄ dans lequel R₁₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, un mono- ou polyfluoro(C₁-C₄)alkyle, et R₁₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, phényle éventuellement substitué par Z₅, un groupe -T₄-R₁₅ dans lequel T₄ représente -(CH₂)_q avec q égal à 1, 2, 3 ou 4 et R₁₅ représente un groupe hydroxyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyl, (C₁-C₄)alcoxycarbonylamino, phényle éventuellement mono-, disubstitué par Z₅, un pyrid-2-yle, 3-yle ou 4-yle, un groupe -NR₁₆R₁₇ dans lequel R₁₆ et R₁₇ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un (C₁-C₄)alkyle, ou bien R₁₆ et R₁₇ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe morpholinyle éventuellement mono ou disubstitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou bien R₁₆ et R₁₇ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pipérazinyle éventuellement substitué en position 4 par un substituant Z₃, ou bien R₁₆ et R₁₇ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pyrrolidinyle ou pipéridinyle, lesdits groupes pyrrolidinyle et pipéridinyle étant éventuellement substitués par Z₅ étant entendu que lorsque q = 1, R₁₅ est différent de hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonylamino, -NR₁₆R₁₇ ; ou bien R₁₃ et R₁₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe morpholinyle éventuellement mono ou disubstitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, pipérazinyle éventuellement substitué en position 4 par un substituant Z₃ ; ou bien R₁₃ et R₁₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe azétidinyle, pyrrolidinyle ou pipéridinyle, hexahydroazépinyne, lesdits groupes pyrrolidinyle, pipéridinyle et hexahydroazépinyne étant éventuellement mono ou disubstitués par Z₈ ;

ou bien W représente un groupe OR₁₈ dans lequel R₁₈ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy(C₁-C₄)alkyle ou -T₃-R₁₉ dans lequel T₃ représente -(CH₂)_p, p pouvant être égal à 2, 3 et R₁₉ est choisi parmi les groupes hydroxyle, triphénylméthoxy, -NR₂₀R₂₁ dans lequel R₂₀ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle et R₂₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, tétrahydrofuranylméthyle ou tétrahydropyranylméthyle, ou bien R₂₀ et R₂₁ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe morpholinyle éventuellement mono ou disubstitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, pipérazinyle éventuellement substitué en position 4 par un substituant Z₃ ou bien R₂₀ et R₂₁ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pyrrolidinyle ou

- pipéridinyle, lesdits groupes pyrrolidinyle et pipéridinyle étant éventuellement substitués par Z_5 ;
- Z_3 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle, pyridyle ou phényle, un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle, (C_1-C_4) alcoxycarbonyle ;
 - 5 - Z_4 représente un oxo, un atome de fluor, un hydroxyle, un (C_1-C_4) alkyle, un benzyle, un amino, un (C_1-C_4) alkylamino, un $di(C_1-C_4)$ alkylamino, un (C_1-C_4) alcoxy, un (C_1-C_4) alcoxycarbonyle, un (C_1-C_4) alcoxycarbonylamino ;
 - Z_5 représente un atome de chlore, brome, iode ou fluor, un groupe hydroxyle, un groupe (C_1-C_4) alkyle, ou (C_1-C_4) alcoxy ;
 - 10 - Z_7 représente un atome de fluor, un groupe hydroxyle, un groupe hydroxy (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alcoxy, un (C_1-C_4) alkylcarbonyle ;
 - Z_8 représente un atome de fluor, un groupe hydroxyle, (C_1-C_4) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle, benzyle, amino, (C_1-C_4) alkylamino, $di(C_1-C_4)$ alkylamino, (C_1-C_4) alcoxycarbonyle, (C_1-C_4) alcoxycarbonylamino, (C_3-C_6) cycloalcoxy, hydroxycarbonyle, hydroxy (C_1-C_4) alkyle ou (C_1-C_4) alcoxy (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_4) alcoxy,
 - 15 - $CONR_{23}R_{24}$ dans lequel R_{23} et R_{24} représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un (C_1-C_4) alkyle, un mono ou polyfluoro (C_1-C_4) alkyle ou bien R_{23} et R_{24} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pyrrolidinyle ou pipéridinyle, lesdits groupes pyrrolidinyle ou pipéridinyle étant éventuellement
 - 20 substitués par Z_3 , un difluorométhylidène ;

(ii) :



- Z_6 représente un atome de chlore ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ou (C_1-C_4) alcoxy ;
- R_1 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle comportant éventuellement une double ou une triple liaison ; (C_1-C_4) alcoxycarbonyle ; phényloxycarbonyle ou un groupe T_1-R_{22} dans
- 25 lequel T_1 est tel que défini ci-dessus et R_{22} représente un groupe hydroxyle ou (C_1-C_4) alcoxy ;
- R_2 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor, un groupe (C_1-C_4) alkyle ou (C_1-C_4) alcoxy ;
- R_3 représente un atome de chlore ou de fluor, un groupe (C_1-C_4) alkyle ; (C_1-C_4) alcoxy ;
- 30 hydroxyle ; un groupe (C_1-C_4) carbamoyle ; un (C_1-C_4) alkylcarbonylamino ; nitro ; cyano ; trifluorométhyle ; amino ; (C_3-C_6) cycloalkylamino ; (C_1-C_4) alkylamino ; $di(C_1-C_4)$ alkylamino ; $tri(C_1-C_4)$ alkylammonium, A^- , A^- étant un anion ; pyrrolidin-1-yle ; pipéridin-1-yle ; pipérazin-1-yle ; morpholin-4-yle ou hexahydroazépin-1-yle ;

- X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, de chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou trifluorométhoxy ; ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, solvats et hydrates.

- 5 Par alkyle, on entend un radical monovalent hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié. Par (C₁-C₄)alkyle, on entend un radical alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone tel que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle. Par alkylène, on entend un radical bivalent hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié.
- 10 Par alcoxy, on entend un radical O-alkyle. Par anion A⁻, on entend par exemple un Cl⁻, Br⁻, I⁻ ou CH₃SO₄⁻. Par di(C₁-C₄)alkylamino, on entend un radical amino substitué par deux radicaux alkyle, lesquels pouvant être identiques ou différents. De la même manière, pour les tri(C₁-C₄)ammonium, les radicaux alkyle peuvent être identiques ou différents.
- 15 Les sels des composés selon l'invention sont préparés selon des techniques bien connues de l'homme de l'art. Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), ainsi que des sels pharmaceutiquement acceptables. En tant qu'acide approprié, on peut
- 20 citer : l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide tartrique, un acide dibenzoyltartrique, un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels physiologiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le
- 25 paratoluènesulfonate, le chlorhydrate étant préféré. Lorsqu'un composé selon l'invention présente un ou plusieurs carbones asymétriques, les isomères optiques de ce composé font partie intégrante de l'invention. Lorsqu'un composé selon l'invention présente une stéréoisomérisation par exemple de type axial-équatorial ou Z-E, l'invention comprend tous les stéréoisomères de ce composé.
- 30 La présente invention comprend les composés de formule (I) sous forme d'isomères purs mais également sous forme de mélange d'isomères en proportion quelconque. Les composés (I) sont isolés sous forme d'isomères purs par les techniques classiques de séparation : on pourra utiliser, par exemple des recristallisations fractionnées d'un sel du racémique avec un acide ou une base optiquement actif dont le principe est bien
- 35 connu ou les techniques classiques de chromatographies sur phase chirale ou non chirale.

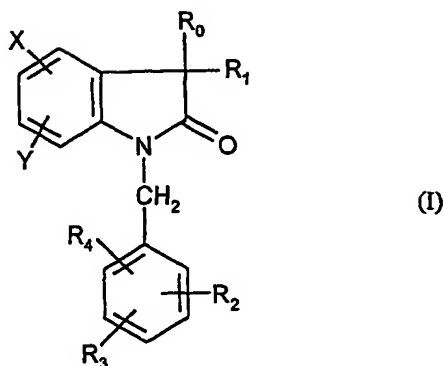
Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, de carbone ou d'halogène, notamment d'iode, de chlore ou de fluor ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques en tant que ligand de récepteurs.

Les groupes fonctionnels éventuellement présents dans la molécule des composés de formule (I) et dans les intermédiaires réactionnels peuvent être protégés, soit sous forme permanente soit sous forme temporaire, par des groupes protecteurs qui assurent une synthèse univoque des composés attendus. Les réactions de protection et déprotection sont effectuées selon des techniques bien connues de l'homme de l'art. Par groupe protecteur temporaire des amines ou alcools, on entend les groupes protecteurs tels que ceux décrits dans Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M., Ed. Wiley Intersciences 1999 et dans Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

On peut citer par exemple des groupements protecteurs temporaires des amines : benzyles, carbamates (tels que *tert*-butyloxycarbonyle clivables en milieu acide, benzyloxycarbonyle clivables par hydrogénolyse) ; des acides carboxyliques : esters d'alkyle (tels que méthyle ou éthyle, *tert*-butyle hydrolysables en milieu basiques ou acides) et benzyliques hydrogénolysables ; des alcools ou des phénols tels que des éthers de tétrahydropyranyle, méthyloxyméthyle ou méthyléthoxyméthyle, *tert*-butyle et benzyle ; des dérivés carbonylés tels que les acétals linéaires ou cycliques comme par exemple 1,3-dioxane-2-yle ou 1,3-dioxolan-2-yle ; et se référer aux méthodes générales bien connues décrites dans Protective Groups, cité ci-dessus.

L'homme de l'art sera à même de choisir les groupes protecteurs appropriés. Les composés de formule (I) peuvent comporter des groupes précurseurs d'autres fonctions qui sont générées ultérieurement en une ou plusieurs autres étapes.

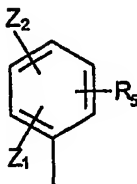
Une famille de composés selon l'invention est constituée par les dérivés d'indolin-2-one sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères de formule :



dans laquelle :

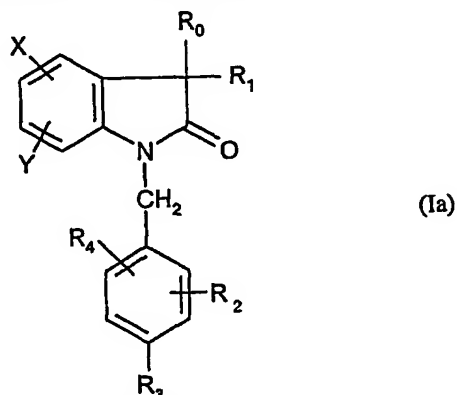
R₀ représente

(i) :



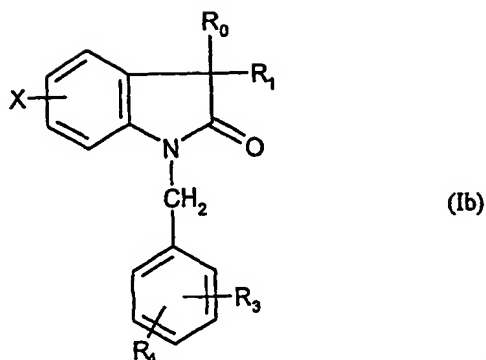
- 5 Z₁, Z₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Y, X sont tels que définis pour (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, solvats et hydrates.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne les composés de formule :



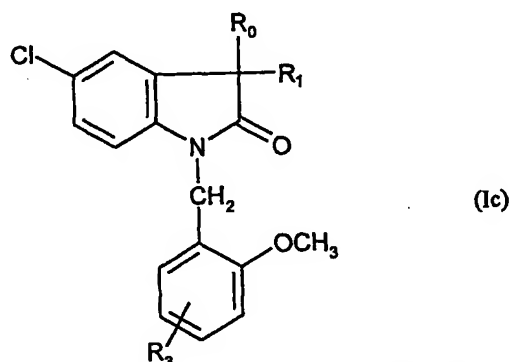
- 10 dans laquelle R₁ représente un groupe méthyle ou hydroxyle et R₀, R₂, R₃, R₄, X et Y sont tels que définis pour (I) ; sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables solvats et hydrates.

Une sous famille des composés selon l'invention est constituée des composés de formule :



dans laquelle R_1 représente un groupe méthyle ou hydroxyle et R_0 , R_3 , R_4 et X sont tels que définis pour (I) ; sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables solvats et hydrates.

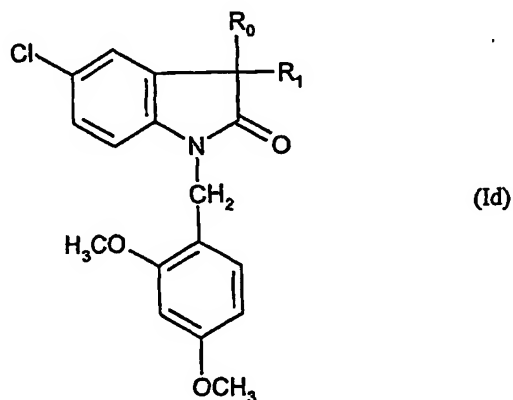
- 5 Une autre sous famille des composés selon l'invention est constituée des composés de formule :



dans laquelle R_1 représente un groupe méthyle ou hydroxyle et R_0 et R_3 sont tels que définis pour (I) ; sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, ainsi

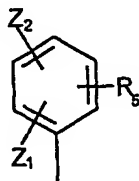
- 10 que leurs sels pharmaceutiquement acceptables solvats et hydrates.

Une autre sous famille des composés selon l'invention est constituée des composés de formule :

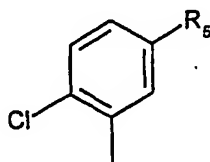


dans laquelle R_1 représente un groupe méthyle ou hydroxyle et R_0 est tel que défini pour (I) ; sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables solvats et hydrates.

- 5 Parmi ces composés de formule (I), (Ia), (Ib), (Ic) et (Id), ceux dans lesquels R_0 représente le groupe :



en particulier le groupe :



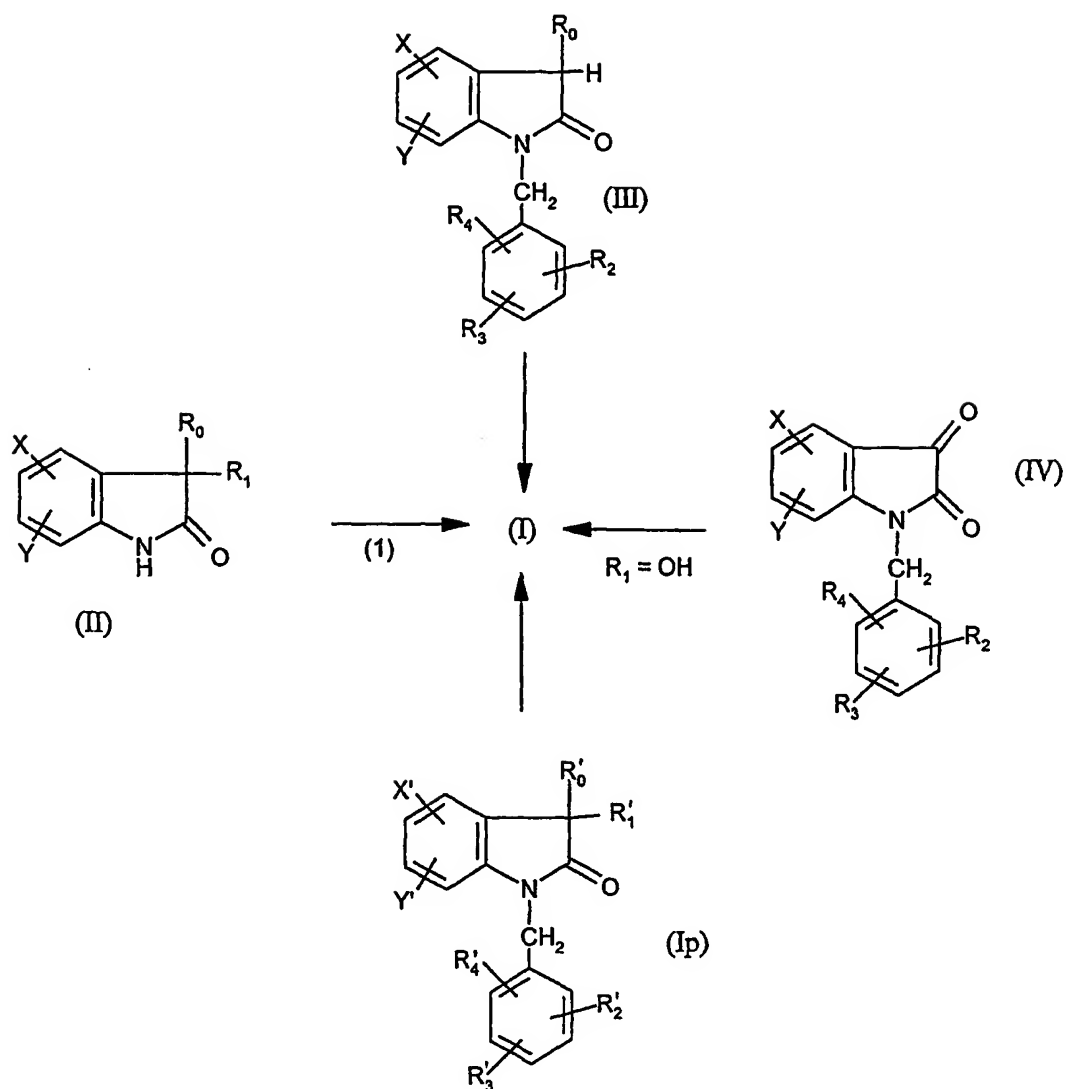
- 10 dans lequel R_5 est tel que défini pour (I) constituent un autre aspect de l'invention.
 Parmi ces derniers composés, ceux dans lesquels R_1 représente un groupe méthyle constituent un autre aspect de l'invention.
 Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne les composés choisis parmi :
 5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one
- 15 (EXEMPLE 1) ;
 5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-[4-(isopropylamino)-2-méthoxybenzyl]-3-méthylindolin-2-one (EXEMPLE 56) ;
N-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl} acétamide (EXEMPLE 70) ;
- 20 *N*-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}-3-méthylbutanamide (EXEMPLE 73) ;
N-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl} benzamide (EXEMPLE 74) ;
N-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}
- 25 nicotinamide (EXEMPLE 76) ;
N-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}-2-méthoxyacétamide (EXEMPLE 77) ;
 3-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]anilino}-3-oxopropanoate de méthyle (EXEMPLE 78) ;

- N*-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}-3-méthoxypropanamide (EXEMPLE 81) ;
- N*-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}-*N*-méthylacétamide (EXEMPLE 87) ;
- 5 *N*-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}-*N*-méthylméthanesulfonamide (EXEMPLE 97) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N,N*-diéthylbenzamide (EXEMPLE 102) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N,N*-diméthyl
- 10 benzamide (EXEMPLE 109) ;
- 5-Chloro-3-[2-chloro-5-(1-pipéridinylcarbonyl)phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one (EXEMPLE 112) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthylbenzamide (EXEMPLE 114) ;
- 15 5-Chloro-3-(2-chloro-5-[(2-(méthoxyméthyl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl]phényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one (EXEMPLE 119) ;
- 5-Chloro-3-[2-chloro-5-[(2-méthyl-1-pipéridinyl)carbonyl]phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one (EXEMPLE 122) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-
- 20 méthylbenzamide (EXEMPLE 124) ;
- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-2-pipéridinecarboxylate de méthyle (EXEMPLE 131) ;
- 5-Chloro-3-[2-chloro-5-[(4-hydroxy-1-pipéridinyl)carbonyl]phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one (EXEMPLE 134) ;
- 25 5-Chloro-3-[2-chloro-5-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one (EXEMPLE 142) ;
- 5-Chloro-3-[2-chloro-5-(4-morpholinylméthyl)phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one (EXEMPLE 148) ;
- 5-Chloro-3-(2-chloro-5-[(2-(4-morpholinyl)éthoxy)méthyl]phényl)-1-(2,4-
- 30 diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one (EXEMPLE 152) ;
- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-3-hydroxypipéridine (EXEMPLE 194) ;
- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-(*R*)-3-hydroxypipéridine (EXEMPLE 195) ;
- 35 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-4-méthoxypipéridine (EXEMPLE 166) ;

- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-4-éthoxypipéridine (EXEMPLE 167) ;
- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-
(R,S)-2,6-diméthylpipéridine (EXEMPLE 189) ;
- 5 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-
(R)-2-éthoxycarbonylpipéridine (EXEMPLE 175) ;
- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-
(R)-2-N,N-diméthylaminocarbonylpipéridine (EXEMPLE 169) ;
- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-
10 (R)-2-(N-méthyl-N-2,2,2-trifluoroéthylaminocarbonyl)pipéridine (EXEMPLE 170) ;
- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-
(R)-2-pyrrolidinocarbonylpipéridine (EXEMPLE 168) ;
- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-
(S)-2-méthylpipéridine (EXEMPLE 174) ;
- 15 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-(2-
phényléthyl)benzamide (EXEMPLE 185) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-(4-
pyridylméthyl)benzamide, chlorhydrate (EXEMPLE 188) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-(3-
20 pyridylméthyl)benzamide (EXEMPLE 201) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-(2-
pyridylméthyl)benzamide (EXEMPLE 200) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-(2-
méthoxyéthyl)benzamide (EXEMPLE 184) ;
- 25 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-(2-
diméthylaminoéthyl)benzamide, chlorhydrate (EXEMPLE 177) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-(2-
morpholinoéthyl)benzamide (EXEMPLE 178) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-(2-
30 pyrrolidinoéthyl)benzamide, chlorhydrate (EXEMPLE 182) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-(2-
pipéridinoéthyl)benzamide, chlorhydrate (EXEMPLE 183) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-(2-
hydroxyéthyl)benzamide (EXEMPLE 198) ;
- 35 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-[2-
(pyridin-4-yl)éthyl]benzamide, chlorhydrate (EXEMPLE 179) ;

- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-(2,2,2-trifluoroéthyl)benzamide (EXEMPLE 180) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-méthyl-N-(2,2,2-trifluoroéthyl)benzamide (EXEMPLE 171) ;
- 5 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-isopropylbenzamide (EXEMPLE 187) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-(2-diméthylaminoéthyl)-N-(2,2,2-trifluoroéthyl)benzamide, chlorhydrate (EXEMPLE 202) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-
- 10 cyclohexylbenzamide (EXEMPLE 192) ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-[3-(pyridin-4-yl)propyl]benzamide (EXEMPLE 204) ;
- sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, solvats et hydrates.
- 15 Les composé de formule (I) peuvent être préparés selon le SCHEMA 1 suivant :

SCHEMA 1

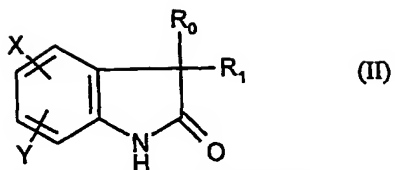


Dans ce schéma, R₀, R₁, R₂, R₃, R₄, X et Y sont tels que définis pour (I), et pour (Ip),

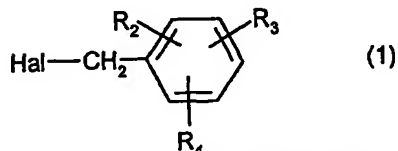
- 5 R'₀, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, X' et Y' représentent respectivement soit R₀, R₁, R₂, R₃, R₄, X et Y tels que définis pour (I), soit un groupe précurseur de R₀, R₁, R₂, R₃, R₄, X et Y, étant entendu que R'₁ est différent de l'hydrogène.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation pour les
 10 composés de formule (I) caractérisé en ce que :

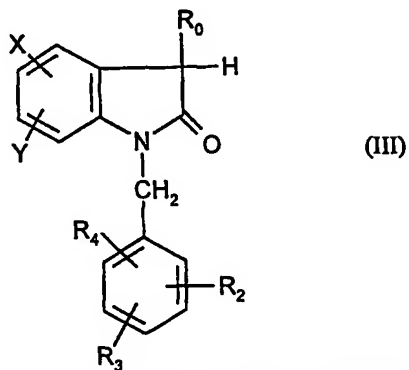
a) on fait réagir en présence d'une base un composé de formule :



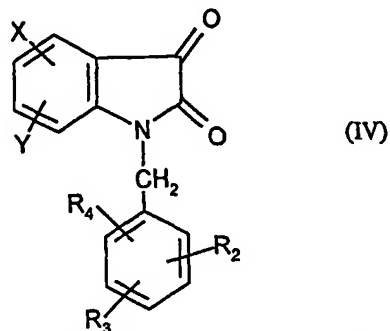
dans laquelle X, Y, R₀ et R₁ sont tels que définis pour (I), avec un halogénure de formule :



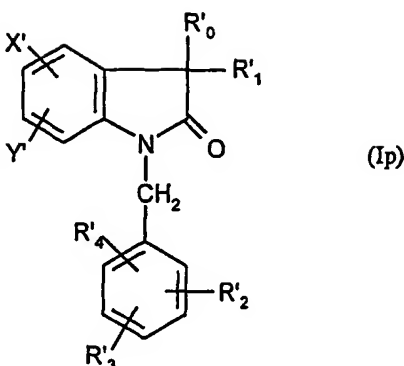
- 5 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R₂, R₃, R₄ sont tels que définis pour (I) ;
- b) ou bien, lorsque R₁ représente un groupe électrophile, on transforme le composé de formule :



- 10 dans laquelle R₀, R₂, R₃, R₄, X et Y sont tels que définis pour (I), par l'action d'un dérivé R₁-Z, dans lequel Z représente un groupe partant, en présence d'une base ;
- c) ou bien lorsque R₁ = OH, on met en réaction un dérivé de l'isatine de formule :



- 15 dans laquelle R₂, R₃, R₄, X et Y sont tels que définis pour (I), avec un dérivé organométallique R₀-M ou R₀MgHal, R₀ étant tel que défini pour (I), M étant un atome de métal et Hal un atome de brome ou d'iode ;
- d) ou bien on soumet le composé de formule :



dans laquelle R'_0 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , X' et Y' représentent respectivement soit R_0 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X et Y tels que définis pour (I), soit un groupe précurseur de R_0 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X et Y , à un traitement ultérieur pour transformer l'un quelconque des

5 groupes R'_0 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , X' ou Y' en respectivement, R_0 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X ou Y tels que définis pour (I), selon des réactions bien connues de l'homme de l'art.

La réaction décrite en a) est de préférence effectuée avec un composé (I) dans lequel $\text{Hal} = \text{Cl}$ ou Br , en utilisant comme base un hydrure métallique tel que l'hydrure de sodium ou un alcoolate alcalin comme le *tert*-butylate de potassium dans un solvant

10 anhydre tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane.

Dans la réaction décrite en b) par groupe partant on entend par exemple un atome d'halogène tel que chlore, brome ou iode ou bien un groupe estersulfonique comme le *para*-toluènesulfonate. On fait de préférence réagir sur le composé (III) un halogénure $R_1\text{-Hal}$, R_1 étant tel que défini pour (I) et Hal étant un atome d'halogène de préférence

15 d'iode en présence d'une base ; on opérera par exemple en présence d'une base comme un alcoolate alcalin tel que le *tert*-butylate de potassium, dans un solvant étheré comme le tétrahydrofurane ou bien en présence d'un carbonate comme le carbonate de sodium, potassium ou césium dans un solvant tel que le diméthylformamide ou l'acétonitrile.

Avantageusement, dans la réaction décrite en c) on fait réagir sur le composé de formule (IV) un magnésien $R_0\text{Mg-Hal}$, R_0 étant tel que défini pour (I) ou (Ip) et Hal étant un atome de brome ou de préférence d'iode, ou bien, on fait réagir sur le composé (IV) un dérivé $R_0\text{M}$ dans lequel M est de préférence un atome de lithium. Ce dérivé $R_0\text{Li}$ est obtenu soit par lithiation directe par exemple par action du butyllithium

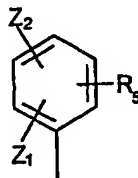
25 ou du diisopropylamide de lithium selon Heterocycles 1993, 35(1), 151-169, soit par une réaction d'échange halogène lithium selon Organolithium Methods, Pergamon Press, New York, 1988 ou J. Am. Chem. Soc. 1956, 2217. Ces réactions sont de préférence effectuées dans un solvant anhydre comme l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane.

La transformation du composé (Ip), précurseur du composé (I) décrite en d) s'effectue selon des techniques classiques.

Par ailleurs les composés (I) pourront être obtenus à partir d'un autre composé (I) par transformation d'un des substituants R_0 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X ou Y en particulier R_0 , R_1 ou

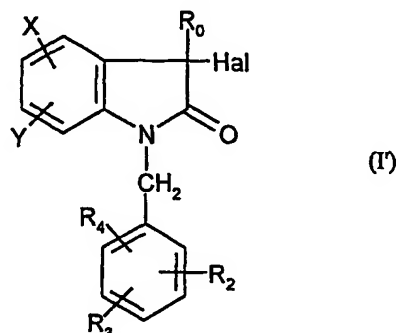
5 R_3 . Par exemple :

- les composés (I) dans lesquels $R_3 = -NH_2$ pourront être obtenus par réduction des composés (I) correspondants dans lesquels $R_3 = -NO_2$, par exemple par action d'acide chlorhydrique en présence d'étain dans un alcool comme l'éthanol ;
- les composés (I) dans lesquels R_3 représente un groupe (C_1-C_4) alkylamino ou di (C_1-C_4) alkylamino pourront être obtenus à partir des composés (I) correspondants dans lesquels $R_3 = -NH_2$ par une réaction d'amination réductrice. On pourra se référer à J. Org. Chem., 1996, 61, 3849-3862 et opérer par action d'un aldéhyde en (C_1-C_4) alkyle en présence de triacétoxyborohydrure de sodium ou encore à J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(25), 7812 et opérer par action d'un acide en (C_1-C_4) alkyle en présence de borohydrure de sodium. On pourra également utiliser les réactions classiques de N-alkylation par exemple en faisant agir sur le groupe amino un halogénure de (C_1-C_4) alkyle en présence de diméthylformamide et de carbonate de potassium ;
- les composés (I) dans lesquels R_3 représente un (C_1-C_4) alcoxy pourront être obtenus à partir des composés (Ip) correspondants dans lesquels $R'_3 = OH$ par une réaction classique de O-alkylation, par exemple par action d'un halogénure de (C_1-C_4) alkyle en présence de diméthylformamide et de carbonate de césium ou de potassium ;
- les composés (I) dans lesquels R_3 représente un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonylamino pourront être obtenus à partir des composés (I) correspondants dans lesquels $R_3 = -NH_2$ par une acylation classique telle que l'action d'un chlorure d'acide en (C_1-C_4) alkyle, en présence d'une base comme la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ;
- les composés (I) dans lesquels R_3 représente une amine cyclique ou une morpholin-4-yle pourront être obtenus à partir des composés (I) correspondants dans lesquels $R_3 = -NH_2$ selon la méthode décrite dans Tetrahedron, 1989, 45(3), 629-636.
- les composés de formule (I), dans lesquels R_0 représente un groupe :



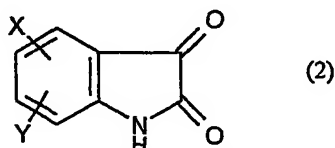
pourront être obtenus à partir des composés de formule (I) correspondants par transformation du groupe R_5 selon des réactions classiques par exemple d'alkylation, acylation, d'oxydation, réduction, amination bien connues de l'homme de l'art.

Les composés (III) sont préparés par déshalogénéation des composés de formule :



- 5 dans laquelle R_0 , R_2 , R_3 , R_4 , X et Y sont tels que définis pour (I) et Hal représente un atome de chlore, brome ou iode, par exemple, par action d'un dialkylamidure de lithium encombré tel que le diisopropylamidure de lithium (LDA) par analogie avec la méthode décrite par N. Newcom *et al.* dans J. Am. Chem. Soc. 1990, 5186-5193.
- 10 Le composé (I') est par exemple obtenu par transformation du composé (I) correspondant dans lequel $R_1 = OH$ par action d'un dérivé halogéné par exemple de type halogénure d'acide. On pourra citer comme dérivé chloré $SOCl_2$.

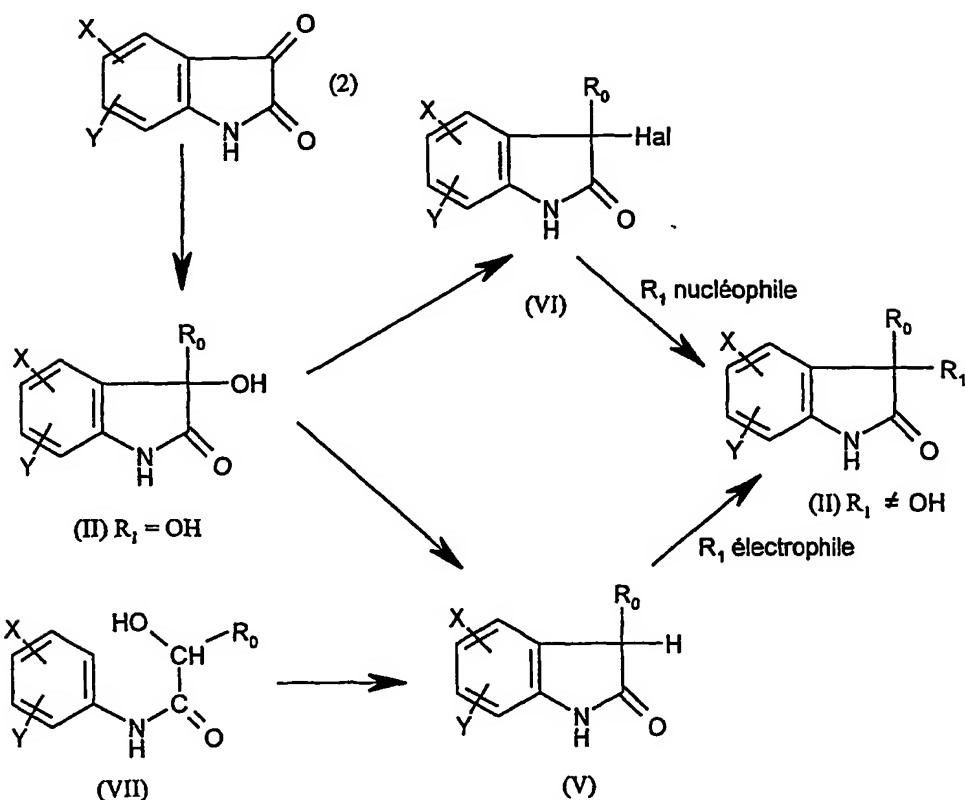
- 15 Le composé (IV) est en général obtenu par action du composé (1) sur le dérivé de l'isatine de formule :



- dans laquelle X et Y sont tels que définis pour (I) dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment pour la préparation du composé (I) à partir du composé (II). Les dérivés de l'isatine (2) sont des composés commerciaux ou sont préparés
- 20 selon les méthodes décrites dans Tetrahedron Letters 1998, 39, 7679-7682 ; Tetrahedron Letters 1994, 35, 7303-7306 ; J. Org. Chem 1977, 42, 1344-1348 et Advances in Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky and A. J. Boulton, Academic Press, New York, 1975, 18, 2-58.
- 25 Les composés (II) peuvent être synthétisés selon différentes méthodes décrites notamment dans les demandes de brevet EP 526348 et WO 95/18105.

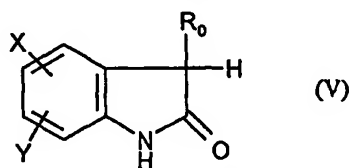
Le SCHEMA 2 illustre certaines voies d'obtention des composés (II) :

SCHEMA 2



Par R_1 nucléophile, on entend un groupe (C₁-C₄)alcoxy.

- 5 Les composés (II) dans lesquels R_1 représente un groupe électrophile, par exemple un groupe (C₁-C₄)alkyle peuvent être préparés à partir des composés de formule :

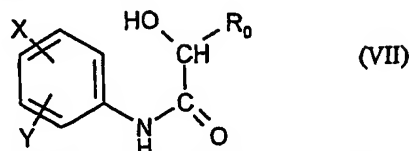


- dans laquelle R_0 , X et Y sont tels que définis pour (I), par action d'un dérivé R_1-Z dans lequel Z représente un groupe partant, dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment pour le passage du composé (III) au composé (I).
- 10

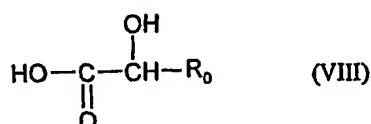
Le composé (V) est en général synthétisé :

- soit par déshydroxylation du composé (II) correspondant dans lequel $R_1 = OH$, par action de chlorure d'étain en milieu acide selon la méthode décrite dans Tetrahedron 1996, 52(20), 7003-7012 ou par action du triéthylsilane selon Bioorganic and Medicinal Letters, 1997, 7(10), 1255-1260 ;
- 15

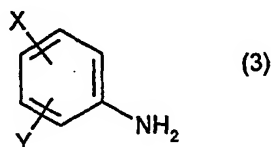
- soit par une réaction de cyclisation en milieu acide fort comme par exemple l'acide sulfurique, du composé de formule :



- dans laquelle R_0 , X et Y sont tels que définis pour (I) ; ce composé (VII) étant lui-même
- 5 obtenu par réaction de condensation entre un dérivé d'acide α -hydroxyacétique de formule :



R_0 étant tel que défini pour (I) avec un amino benzène de formule :



- 10 dans laquelle X et Y sont tels que définis pour (I).

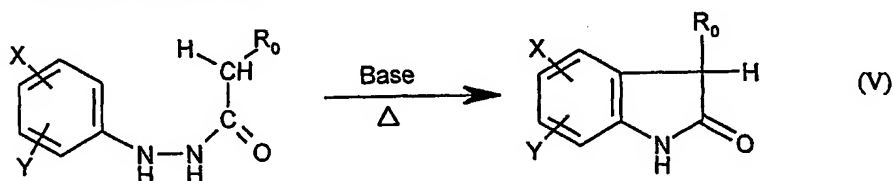
Les composés (3) sont commerciaux ou synthétisés de manière classique.

Les composés de formule (VIII) sont commerciaux ou synthétisés selon des méthodes bien connues de l'homme de l'art. On pourra se référer notamment à J. Med. Chem., 1987, 30(8), 1447.

15

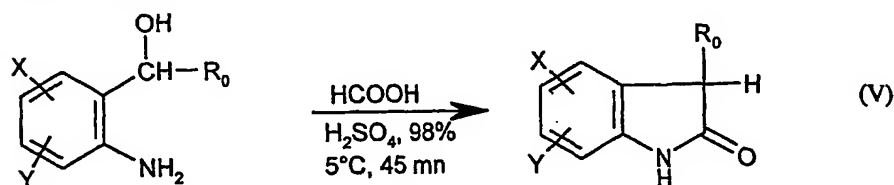
D'autres réactions peuvent également conduire aux composés (V). On peut citer :

- la réaction de Brunner décrite dans Tetrahedron 1986, 42(15), 4267-4272 :

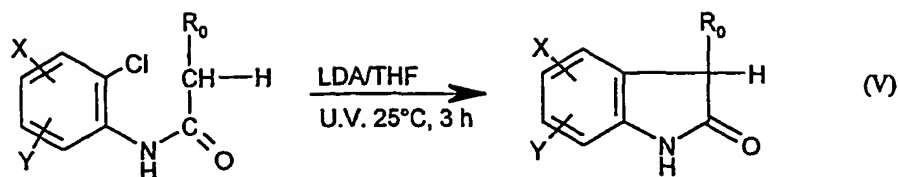


- la réaction de cyclisation en présence d'acide formique décrite dans J. Chem. Soc.

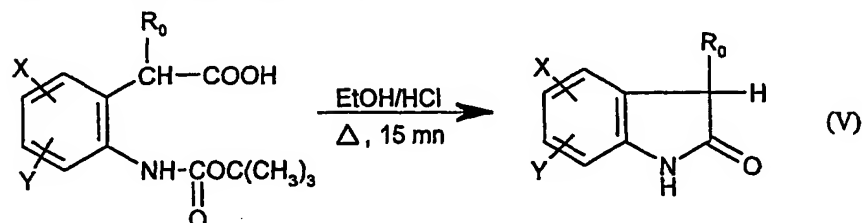
- 20 Perkin Trans., 1986, 1, 349-360 :



- les réactions de cyclisation suivantes :

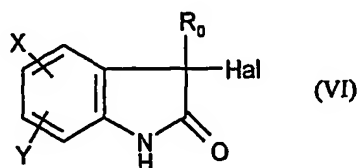


selon J. Am. Chem. Soc., 1985, 107(2), 435-443 :



selon Tetrahedron 1996, 52(20), 7003-7012.

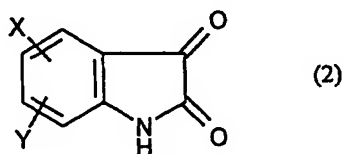
- 5 Les composés (II) dans lesquels R_1 représente un groupe (C_1 - C_4)alcoxy sont obtenus à partir des composés de formule :



dans laquelle R_0 , X et Y sont tels que définis pour (I) et Hal représente un atome d'halogène par exemple de chlore par action de l'alcool R_1H correspondant.

- 10 Le composé (VI) est préparé à partir du composé (II) correspondant dans lequel $R_1 = OH$, par action du chlorure de thionyle en présence de pyridine dans le dichlorométhane.

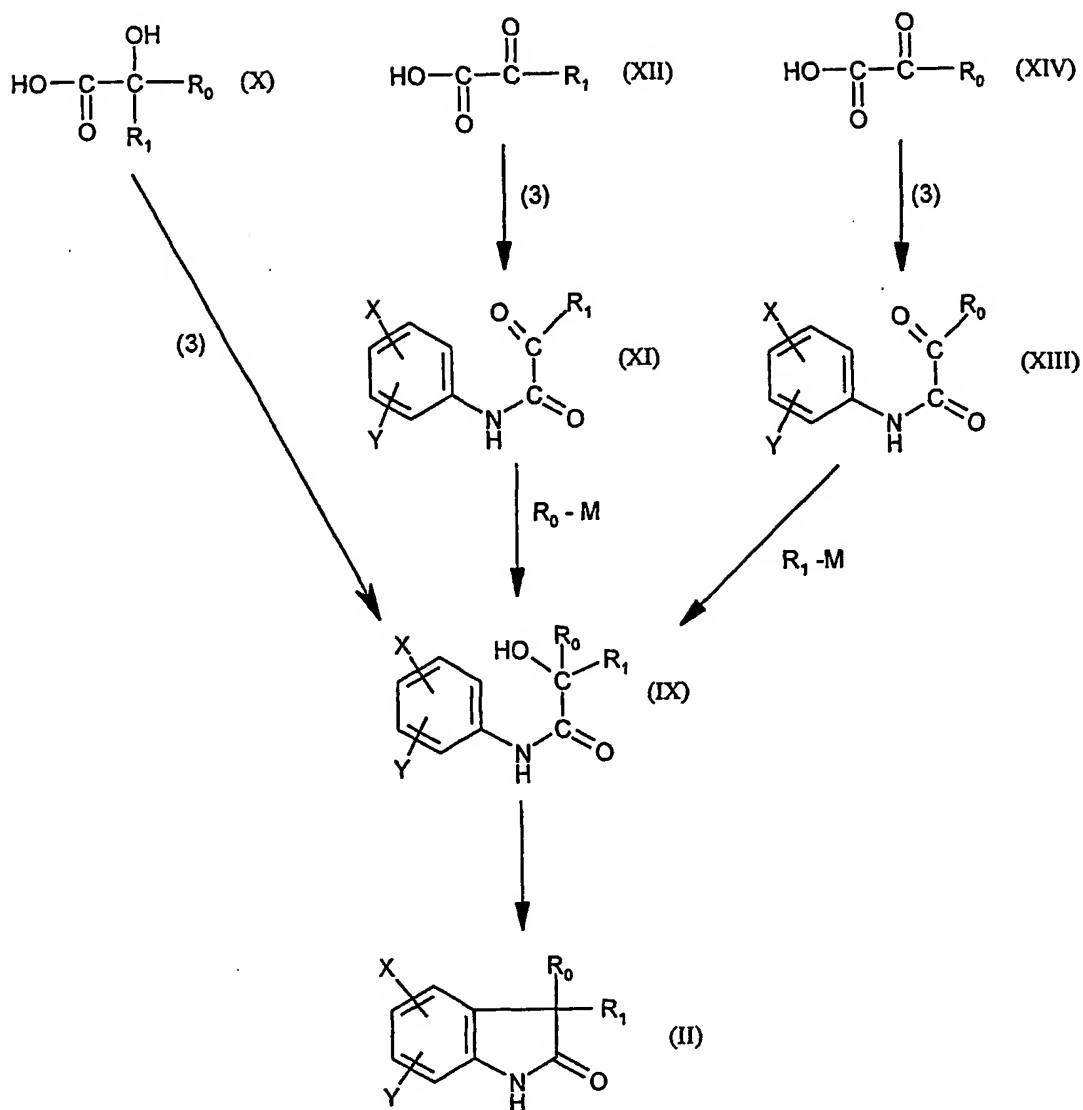
Les composés (II) dans lesquels $R_1 = OH$ sont en général préparés à partir de l'isatine correspondante de formule :



- 15 dans laquelle X et Y sont tels que définis pour (I), selon la méthode décrite précédemment pour la préparation des composés (I) dans lesquels $R_1 = OH$ à partir des composés (IV).

Lorsque R_1 ne représente pas un groupe hydroxy, les composés (II) peuvent

- 20 également être préparés selon le SCHEMA 3 ci-après :

SCHEMA 3 ($R_1 \neq OH$)

Dans ce SCHEMA 3, R_0 , R_1 , X et Y sont tels que définis pour (I) et R_1 ne représente pas un groupe hydroxy et M représente par exemple un atome de lithium ou MgHal, Hal étant un atome halogène.

Le passage du composé (X) au composé (IX) pour donner le composé (II) est notamment effectué selon la méthode décrite dans J. Chem. Soc. 1957, 1928.

Les halogénures de benzyle (1) sont connus ou préparés selon des méthodes connues. On peut citer par exemple J.V. Rajanbabu, J. Org. Chem., 1986, 51, 1704-1712 et les publications citées dans EP 636609.

D'une manière générale, les dérivés halogénométhylbenzène (1) peuvent être préparés par action des N-halogénosuccinimides sur les dérivés de méthylbenzène

correspondants et selon EP 229566. La réaction est effectuée dans un solvant comme le tétrachlorure de carbone en présence de peroxyde de dibenzoyle. On peut également préparer un dérivé d'halogénométhylbenzène à partir d'un dérivé d'hydroxyméthylbenzène correspondant par action du tribromure de phosphore dans
5 l'éther diéthylique ou par action du chlorure de thionyle.

A tous les stades du procédé, on peut former intermédiairement un composé intermédiaire de type (IIp), (IIIp), (IVp). dans lequel au moins un des substituants est remplacé par un de ses groupes précurseurs. Ces composés (IIp), (IIIp), (IVp) seront transformés par des réactions classiques en respectivement (II), (III), (IV). L'homme de
10 l'art sera à même d'adapter les réactions ci-dessus mentionnées aux composés (IIp), (IIIp), (IVp).

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'études biochimiques et pharmacologiques. L'affinité des composés selon l'invention pour les récepteurs de l'ocytocine a été déterminée dans un test de liaison *in vitro* en utilisant la méthode
15 décrite par J. Elands *et al.* dans Eur. J. Pharmacol. 1987, 147, 197-207. Cette méthode consiste à étudier *in vitro* le déplacement d'un analogue radioiodé de l'ocytocine aux récepteurs de l'ocytocine dans une préparation membranaire de récepteurs ocytociques humains utérins. Les CI_{50} (concentration inhibitrice de 50 % de la liaison de l'analogue radioiodé de l'ocytocine à ses récepteurs) sont faibles et varient de 10^{-10}
20 à 10^{-6} M dans ce dernier test.

L'affinité des composés selon l'invention pour les récepteurs humains V_{1a} (méthode décrite par M. Thibonnier *et al.* dans J. Biol. Chem. 1994, 269, 3304-3310) V_{1b} (méthode décrite par T. Sugimoto *et al.* dans J. Biol. Chem. 1994, 269, 27088-27092) et V_2 (méthode décrite par M. Birnbaumer *et al.* dans Nature (Lond.). 1992, 357, 333-
25 335) de la vasopressine a également été étudiée. Les composés étudiés sont peu ou pas affins pour les récepteurs V_{1a} , V_{1b} et V_2 . A titre indicatif, le composé de l'EXEMPLE 1 présente une CI_{50} inférieure à 50 nM, les CI_{50} sur les récepteurs V_{1a} , V_{1b} et V_2 étant supérieures à 1 μ M.

Le caractère agoniste ou antagoniste des composés est déterminé *in vitro* dans un test
30 de mesure de calcium intracellulaire sur cellules exprimant les récepteurs ocytociques humains selon la technique générale décrite dans (Am. J. Physiol. 268 (Heart Circ. Physiol. 37), 1995, H404-H410).

Lorsque les composés selon l'invention se comportent comme des antagonistes, leur CI_{50} est avantageusement comprise entre 0,5 μ M et 0,5 nM. A titre d'exemple,
35 l'énantiomère dextrogyre de l'EXEMPLE 1 est antagoniste avec une CI_{50} de $3,2 \pm 1,9$ nM.

Les composés selon l'invention, ligands puissants et sélectifs des récepteurs de l'ocytocine sont particulièrement intéressants et ce, dans la prévention et/ou le traitement des désordres ocytocine-dépendants. Les composés selon la présente invention peuvent soit mimer, soit inhiber les effets de l'ocytocine.

- 5 Ils seront particulièrement intéressants dans la cicatrisation, dans l'analgésie et l'anxiolyse (prévention de la douleur et de l'anxiété), la dépression, la schizophrénie, l'autisme, le syndrome obsessionnel compulsif, dans le comportement maternel (facilitation de la reconnaissance et de l'acceptation mère-enfant) et social, la mémoire, la régulation de la prise de nourriture et de boisson, la dépendance aux drogues, le
10 sevrage et la motivation sexuelle. Ils pourront être utilisés avantageusement dans les désordres de la sphère urogénitale, notamment dans les domaines obstétrique et gynécologique, notamment comme agent tocolytique ou relaxant utérin ou pour contrôler les contractions de l'utérus avant que la grossesse soit arrivée à terme, pour contrôler le travail prénatal ou encore contrôler le travail préparatoire en vue d'un
15 accouchement par césarienne, pour résoudre les problèmes de stérilité, fertilité, contrôler les naissances (usage vétérinaire en particulier), contrôler l'oestrus, l'arrêt de l'allaitement, le sevrage, le transfert et l'implantation d'embryons ; traiter l'endométriose, les dysménorrhées ainsi que l'incontinence urinaire à l'effort ou d'urgence, l'hypertrophie bénigne de la prostate et les dysfonctions érectiles,
20 l'hypertension, l'hyponatrémie, l'insuffisance cardiaque, l'athérosclérose, l'angiogénèse et réguler le stockage des graisses par l'adipocyte.

Par ailleurs, étant donné le rôle de l'ocytocine sur le contrôle de l'hormone lutéïnisante (J.J. Evans, J. Endocrin. 1996, 151, 169-174) les composés de l'invention pourront être utilisés pour induire la contraception.

- 25 De plus, les composés selon l'invention pourront être utilisés pour leurs effets anti-tumoraux, dans les tumeurs ocytocine sécrétantes, en particulier les cancers mammaires et prostatiques.

- L'utilisation des composés selon l'invention pour la prévention et/ou le traitement des maladies ci-dessus mentionnées, ainsi que pour la préparation de médicaments
30 destinés à traiter ces maladies fait partie intégrante de l'invention.

La présente invention a donc également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant un composé selon l'invention ou d'un sel, d'un solvat ou d'un hydrate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et des excipients convenables.

- Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode
35 d'administration souhaité : orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transclermique, rectale ou

intraoculaire. Les compositions pharmaceutiques sont préparées selon les techniques connues de l'homme de l'art.

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, chaque dose unitaire peut contenir de 0,5 à 1000 mg, de préférence de 1 à 500 mg, d'ingrédients actifs en
5 combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

Les composés selon l'invention pourront également être utilisés pour la préparation de compositions à usage vétérinaire destinées à réguler les naissances.

10 Les composés selon l'invention pourront aussi être utilisés pour la préparation de compositions cosmétiques. Ces formulations pourront se présenter sous forme de crème pour utilisation topique et seront destinées à contrôler la lipolyse.

Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des produits de formule (I) ci-dessus ou de leurs sels, solvats et hydrates pharmaceutiquement
15 acceptables et par exemple des principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus. Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant plusieurs principes actifs en association dont l'un est un composé selon l'invention. En particulier, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques
20 contenant un composé selon l'invention, antagoniste des récepteurs de l'ocytocine avec un composé V_{1a} antagoniste. Ce type de composition sera particulièrement utile dans le traitement des dysménorrhées, de l'endométriose, le contrôle du travail prématuré et pour contrôler le travail préparatoire en vue d'un accouchement par césarienne.

25 L'invention a, en outre, pour objet des produits contenant un antagoniste des récepteurs de l'ocytocine tel que défini précédemment et un antagoniste des récepteurs V_{1a} de la vasopressine pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps dans le traitement des dysménorrhées, de l'endométriose, le contrôle du travail prématuré et pour contrôler le travail préparatoire en vue d'un accouchement par
30 césarienne.

Les PREPARATIONS et EXEMPLES suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été effectués dans le chloroforme deutérié sauf mention contraire, à 200 MHz et les déplacements chimiques sont
35 exprimés en p.p.m. Les abréviations utilisées ci-après sont les suivantes : s = singulet ; m = multiplet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quintuplet.

Tous les composés selon l'invention ont fait l'objet d'analyse élémentaire organique effectuée par combustion à 1000°C en présence d'oxygène, en utilisant une balance de type Supramicro S4 Sartorius et un analyseur élémentaire de type EA 1108. Les analyses centésimales des éléments carbone, hydrogène, azote et soufre obtenues
5 sont en accord avec les résultats théoriques attendus.

PREPARATIONS

PREPARATION 1

***N*-(4-Chlorophényl)-2-oxopropionamide, composé XI.1.**

- 5 A 22 g de chlorure de 2-oxopropionyle (préparé selon Synthesis 1975, 163-164 à partir de l'acide 2-oxopropionique et du 1,1-dichlorodiméthyléther) dans 350 ml de dichlorométhane, on additionne à -60°C 26,3 g de 4-chlorophénylamine dans 150 ml de dichlorométhane et 35 ml de triéthylamine. On agite le mélange réactionnel à -60°C pendant 2 heures puis on additionne à -30°C 200 ml d'une solution aqueuse d'acide
- 10 chlorhydrique à 0,15 N et 500 ml de dichlorométhane. La phase organique est extraite, lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,25 N et séchée sur sulfate de sodium. On évapore les solvants sous pression réduite, le résidu obtenu est cristallisé dans le dichlorométhane ; F = 151°C.

15 PREPARATION 2

***2*-(2-Chloro-4-fluorophényl)-*N*-(4-chlorophényl)-2-hydroxypropionamide, composé IX.1.**

- On agite à reflux 0,18 g de magnésium et 2,57 g de 2-chloro-4-fluoro-1-iodobenzène dans 30 ml d'éther diéthylique. Le mélange ainsi obtenu est additionné à -60°C à
- 20 0,99 g du composé XI.1 dans 9 ml de tétrahydrofurane. On agite le mélange réactionnel à 20°C pendant 2 heures puis on additionne une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. On extrait à l'acétate d'éthyle, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange
- 25 cyclohexane/dichlorométhane 1/1 (v/v) puis dichlorométhane/méthanol 99/1 (v/v). Le solide ainsi isolé est cristallisé dans l'éther diisopropylique ; F = 167°C.

De la même manière, on prépare les composés suivants :

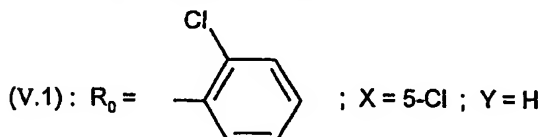
- N*-(4-Chlorophényl)-2-(2,5-diméthoxyphényl)-2-hydroxypropionamide, composé IX.2 ; F = 145°C.**
- 30 ***N*-(4-Chlorophényl)-2-(2-chloro-4-méthylphényl)-2-hydroxypropionamide, composé IX.3 ; F = 116°C.**
- N*-(4-Chlorophényl)-2-(2-chloro-5-méthylphényl)-2-hydroxypropionamide, composé IX.4 ; F = 147°C.**
- 35 ***N*-(4-Chlorophényl)-2-(2-chloro-5-fluorophényl)-2-hydroxypropionamide, composé IX.5 ; F = 171°C.**

PREPARATION 3**(2-Chlorophényl)-N-(4-chlorophényl)-hydroxyacétamide, composé VII.1.**

Un mélange de 60 g d'acide (2-chlorophényl)hydroxyacétique et de 41 g de 4-chlorophénylamine dans 300 ml de 1,2-dichlorobenzène est chauffé à 200°C. Le montage comprend un Dean-Stark, ainsi l'eau formée est éliminée au cours de la réaction. On distille environ 150 ml de solvant et cristallise le composé attendu à 20°C. Le solide obtenu est rincé à l'éther diisopropylique ; F = 120°C.

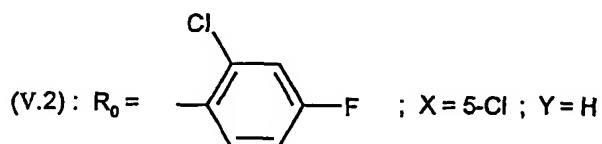
De la même façon, on prépare le (2-chlorophényl)-N-(4-méthoxyphényl)-hydroxyacétamide, composé VII.2 à partir de la 4-méthoxyphénylamine ; F = 130°C.

De la même façon, on prépare le (2-chloro-4-fluorophényl)-N-(4-chlorophényl)-hydroxyacétamide, composé VII.3 à partir de l'acide (2-chloro-4-fluorophényl)hydroxyacétique (synthétisé selon J. Med. Chem., 1987, 30(8), 1447 à partir du 2-chloro-4-fluorobenzaldéhyde et du bromoforme) ; F = 136°C.

PREPARATION 4**5-Chloro-3-(2-chlorophényl)indolin-2-one, composé V.1.**

On prépare à 10°C une solution de 263 ml d'acide sulfurique à 95 % et 100 ml d'oléum à 20 %. On agite cette solution avec 74 g du composé VII.1 pendant 2 heures à 40°C. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi puis versé sur de l'eau glacée. Le précipité obtenu est filtré puis lavé avec 1000 ml d'eau. Le solide est dissous dans du dichlorométhane et la solution ainsi obtenue est lavée successivement avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec de l'eau puis séchée sur Na₂SO₄. On évapore les solvants sous pression réduite puis on lave le solide obtenu à l'éther diéthylique ; F = 201°C.

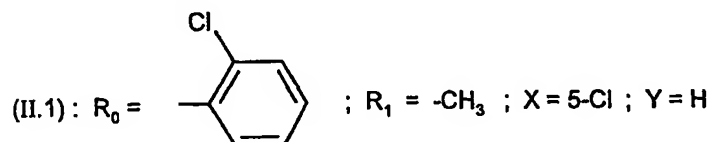
De la même manière, on prépare le composé V.2 ci-après :

5-Chloro-3-(2-chloro-4-fluorophényl)indolin-2-one, composé V.2.

F = 221°C

PREPARATION 5**5-Méthoxy-3-(2-chlorophényl)indolin-2-one, composé V.3**

Dans un mélange d'acide polyphosphorique obtenu à partir de 65 ml d'acide phosphorique à 85% et de 130 g d'anhydride phosphorique, à une température de 50°C, on ajoute 20,1 g de 2-(2-chlorophényl)-N-(4-méthoxyphényl)-2-hydroxyacétamide, composé VII.2 puis on maintient le mélange réactionnel à cette température pendant 6 heures. Après refroidissement, on traite avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à obtenir un pH de 5. On extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. On évapore partiellement le solvant sous pression réduite et filtre le produit attendu ; F = 179°C.

PREPARATION 6**5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-3-méthylindolin-2-one, composé II.1.**

A une solution de 15 g du composé V.1 dans 240 ml de tétrahydrofurane, on ajoute à -40°C 18,2 g de *tert*-butylate de potassium. On agite le mélange réactionnel pendant 5 minutes à 0°C puis on additionne à -60°C une solution de 3,7 ml d'iode de méthyle dans 80 ml de tétrahydrofurane. Une fois que la température du mélange réactionnel est revenue à 0°C, on additionne 100 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. On évapore les solvants sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 1/9 (v/v). Le solide obtenu est cristallisé dans le *n*-pentane ; F = 185°C.

De la même manière, on prépare les composés II.2 à II.6 ci-après.

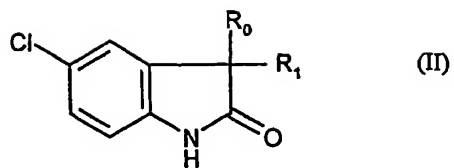


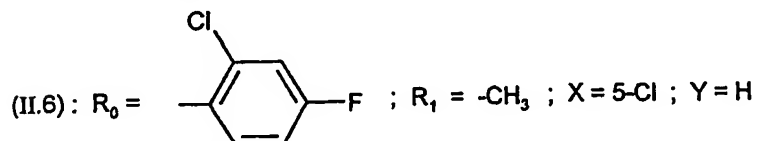
TABLEAU 1

| Composé | R ₀ | R ₁ | F ; °C |
|---------|----------------|--|--------|
| II.2 | | $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ | 219 |
| II.3 | | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ | 218 |
| II.4 | | $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ | 198 |
| II.5 | | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | 218 |
| II.6 | | $-\text{CH}_3$ | 189 |

- 5 Selon le même mode opératoire on prépare le **5-méthoxy-3-(2-chlorophényl)-3-méthyl indolin-2-one**, composé II.7 à partir du 5-méthoxy-3-(2-chlorophényl)indolin-2-one ; F = 176°C.

PREPARATION 7

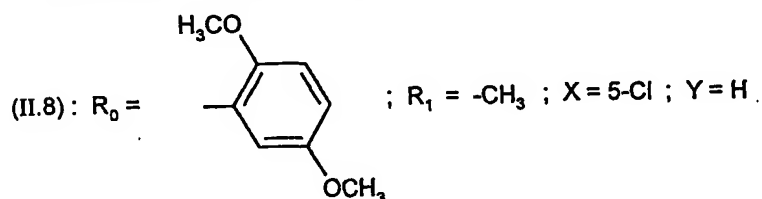
5-Chloro-3-(2-chloro-4-fluorophényl)-3-méthylindolin-2-one, composé II.6.



Le composé II.6 décrit précédemment peut également être préparé comme suit :

- 5 On chauffe à 150°C pendant 5 heures 0,3 g du composé IX.1 et une solution préparée préalablement de 5,3 g d'anhydride phosphorique dans 3 ml d'une solution aqueuse d'acide phosphorique à 85 %. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, ajoute une solution aqueuse saturée en carbonate de potassium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique ainsi obtenue est séchée sur sulfate de sodium anhydre. On
- 10 évapore les solvants sous pression réduite. Le solide obtenu est cristallisé dans le *n*-pentane ; $F = 189^\circ C$.

De la même manière, on prépare le composé **5-Chloro-3-(2,5-diméthoxyphényl)-3-méthylindolin-2-one, composé II.8 ;**

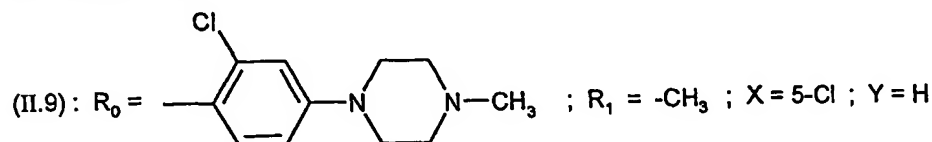


- 15 $F = 163^\circ C$

PREPARATION 8

5-Chloro-3-[2-chloro-5-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phényl]-3-méthylindol-2-one,

- 20 **Composé II.9**

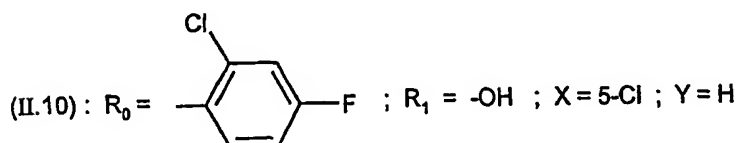


- On chauffe à 120°C pendant 24 heures le mélange composé de 0,5 g du composé II.6, 2,5 ml de diméthylsulfoxyde, 3,6 ml de *N*-méthylpipérazine, 1 g de carbonate de sodium et 0,1 g d'iodure cuivreux. Après retour à température ambiante, on filtre les
- 25 sels sur du talc, rince le précipité avec du diméthylsulfoxyde puis avec 60 ml d'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé avec 40 ml d'eau et la phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre. On évapore les solvants sous pression réduite et purifie le résidu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec du

dichlorométhane. On isole le produit attendu après reprise du résidu solide avec de l'éther diisopropylique puis filtration ; $F = 155^{\circ}\text{C}$.

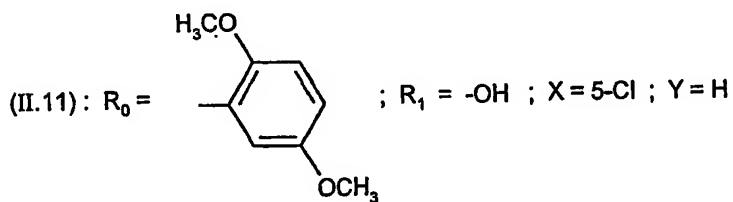
PREPARATION 9

5 5-Chloro-3-(2-chloro-4-fluorophényl)-3-hydroxyindolin-2-one, composé II.10.



A une suspension refroidie de 2 g de 5-chloroindolin-2,3-dione dans 60 ml de tétrahydrofurane on ajoute à -40°C 0,44 g d'une dispersion d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile et agite le mélange réactionnel pendant 15 minutes à 0°C . On agite
 10 au reflux pendant 3 heures 0,45 g de magnésium et 4,23 g de 2-chloro-4-fluoro-1-iodobenzène dans 18 ml d'éther diéthylique. La solution ainsi obtenue est lentement additionnée à -60°C au mélange réactionnel. On agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à 20°C et ajoute une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. On
 15 extrait à l'acétate d'éthyle, sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane/méthanol 95/5 (v/v). Le solide obtenu est cristallisé dans le *n*-pentane ; $F = 239^{\circ}\text{C}$.

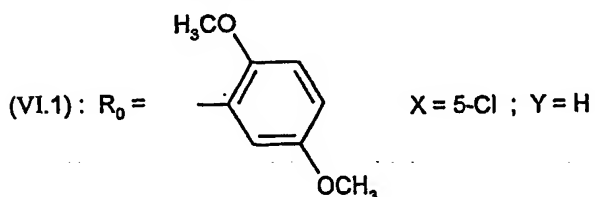
De la même manière, on prépare à partir du 1-bromo-2,5-diméthoxybenzène le
 20 5-Chloro-3-(2,5-diméthoxyphényl)-3-hydroxyindolin-2-one, composé II.11



$F = 221^{\circ}\text{C}$

PREPARATION 10

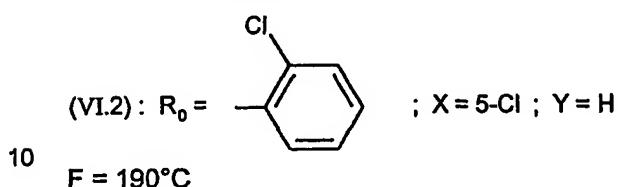
25 3,5-Dichloro-3-(2,5-diméthoxyphényl)indolin-2-one, composé VI.1.



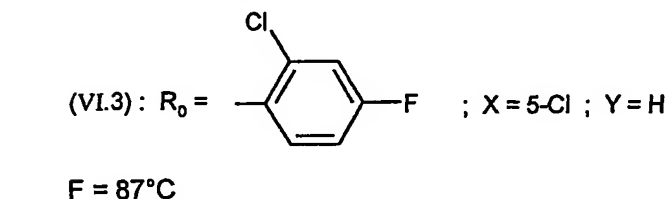
A une température inférieure à 20°C, on additionne 0,8 ml de chlorure de thionyle à 3 g du composé II.11 en présence de 1,2 ml de pyridine dans 50 ml de dichlorométhane puis agite le mélange réactionnel pendant une heure. Le mélange réactionnel est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre. Les solvants sont évaporés sous pression réduite puis le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant au dichlorométhane. F = 157°C

De la même manière, on prépare les composés suivants :

3,5-Dichloro-3-(2-chlorophényl)indolin-2-one, composé VI.2.



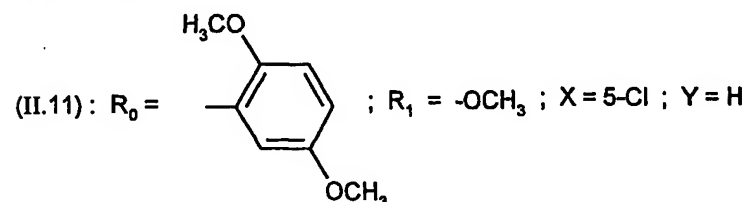
3,5-Dichloro-3-(2-chloro-4-fluorophényl)indolin-2-one, composé VI.3.



15

PREPARATION 11

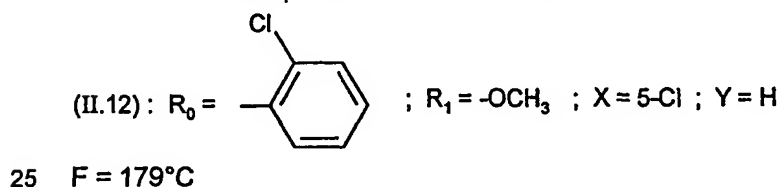
5-Chloro-3-(2,5-diméthoxyphényl)-3-méthoxyindolin-2-one, composé II.11.



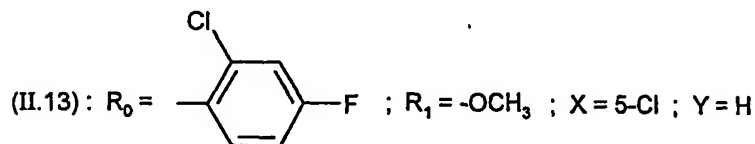
On maintient au reflux pendant 3 heures, 0,4 g du composé VI.1 en présence de 25 ml de méthanol dans 50 ml de tétrahydrofurane. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. F = 180°C.

De la même manière, on prépare les composés suivants :

5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-3-méthoxyindolin-2-one, composé II.12.



25

5-Chloro-3-(2-chloro-4-fluorophényl)-3-méthoxyindolin-2-one, composé II.13.

F = 82°C

5 PREPARATION 12**5-Chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)indolin-2,3-dione, composé IV.1.**(IV.1): $R_2 = H ; R_3 = 4-OCH_3 ; R_4 = 2-OCH_3 ; X = 5-Cl ; Y = H$

- a) A une suspension de 1,45 g de 2,4-diméthoxyphénylméthanol dans 25 ml d'éther diéthylique, on ajoute à -50°C 0,25 ml de tribromure de phosphore. On laisse
 10 revenir la solution ainsi obtenue à une température de 0°C.
- b) A une suspension de 1,3 g de 5-chloroindolin-2,3-dione dans 50 ml de tétrahydrofurane, on additionne à -60°C 2 g de *tert*-butylate de potassium. On agite le mélange réactionnel pendant 5 minutes à 0°C puis on additionne à -60°C la solution préparée en a). On agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant
 15 16 heures puis on évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/dichlorométhane variant de 8/2 à 2/8 (v/v). Le solide obtenu est cristallisé dans le toluène ; F = 175°C.

De la même manière on prépare les composés suivants :

20 5-Chloro-1-(4-chloro-2-méthoxybenzyl)indolin-2,3-dione, Composé IV.2.

F = 136°C

5,7-Dichloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)indolin-2,3-dione, Composé IV.3.

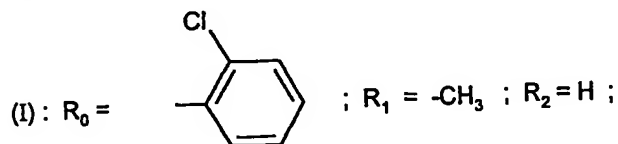
F = 171°C

5-Fluoro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)indolin-2,3-dione, Composé IV.4.**25 F = 163°C****1-(2,4-Diméthoxybenzyl)indolin-2,3-dione, Composé IV.5.**

F = 142°C

EXEMPLE 1

5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one.

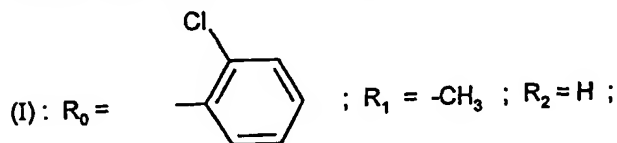


$R_3 = 4-OCH_3$; $R_4 = 2-OCH_3$; $X = 5-Cl$; $Y = H$

- 5 a) A une suspension de 2,6 g de 2,4-diméthoxyphénylméthanol dans 45 ml d'éther diéthylique, on ajoute à $-50^{\circ}C$ 0,48 ml de tribromure de phosphore. On laisse revenir la solution ainsi obtenue à une température de $0^{\circ}C$.
- 10 b) A 3 g du composé II.1 en solution dans 90 ml de tétrahydrofurane, on ajoute à $-40^{\circ}C$ 1,2 g de *tert*-butylate de potassium puis agite le mélange réactionnel jusqu'à ce que la température soit revenue à $0^{\circ}C$. On refroidit ensuite le mélange réactionnel à $-60^{\circ}C$ et on additionne la solution préparée en a). On agite le mélange réactionnel à $20^{\circ}C$ pendant 2 heures, additionne 50 ml d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et évapore les solvants sous pression réduite. Le solide obtenu est cristallisé dans l'éther diisopropylique ; $F = 179^{\circ}C$.
- 15 Ce composé sous forme racémique est alors séparé par chromatographie sur une colonne Chiralpak® AD de Daïcel en éluant avec un mélange 2-méthylpentane/éthanol 98/2 (v/v).
- On isole ainsi l'énantiomère dextrogyre : $F = 92^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{23,5} = +39^{\circ}$ ($c = 1$, CH_3OH) et son antipode

EXEMPLE 2

20 **5-Méthoxy-3-(2-chlorophényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one.**

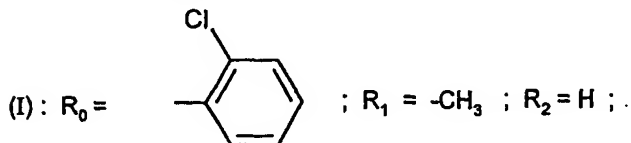


$R_3 = 4-OCH_3$; $R_4 = 2-OCH_3$; $X = 5-OCH_3$; $Y = H$

Selon le même mode opératoire, on prépare le composé de l'EXEMPLE 2 à partir du 5-méthoxy-3-(2-chlorophényl)indolin-2-one, composé II.7 ; $F = 133^{\circ}C$.

EXEMPLE 3

5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-[4-(1,1-diméthyléthoxy)-2-méthoxybenzyl]-3-méthylindolin-2-one.



$R_3 = 4-OC(CH_3)_3$; $R_4 = 2-OCH_3$; $X = 5-Cl$; $Y = H$

5 a) Préparation du [4-(1,1-diméthyléthoxy)-2-méthoxy]phénylméthanol

- Préparation du [4-(1,1-diméthyléthoxy)-2-méthoxy]benzoate de méthyle selon J. Org. Chem. 1986, 51, 111-113.

A 6,2 g de 4-hydroxy-2-méthoxybenzoate de méthyle (selon J. Med. Chem. 1985, 28, 717-727 à partir du 2,4-dihydroxybenzoate de méthyle commercial) dans 60 ml de dichlorométhane, on additionne à $-70^{\circ}C$ 0,25 ml d'acide trifluorométhane sulfonique puis au moyen d'un tube plongeant on ajoute 25 ml de 2-méthylpropène préalablement condensé à $-20^{\circ}C$ et dégazé par réchauffement naturel. Après 24 heures d'agitation à une température comprise entre -30 et $-70^{\circ}C$, on additionne au mélange réactionnel 0,5 ml de triéthylamine. On évapore les solvants sous pression réduite, reprend le résidu à l'acétate d'éthyle et lave avec une solution diluée de bicarbonate de sodium. La phase organique séparée est séchée sur sulfate de sodium anhydre et les solvants sont évaporés sous pression réduite. On isole le produit attendu, en purifiant par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec du cyclohexane.

20 1HRMN : 7,75(d,1H) ; 6,62-6,53(m,2H) ; 3,85(s,3H) ; 3,84(s,3H) ; 1,40(s,9H)

- Selon J. Chem. Soc. Perkin Trans 1991, 3291-3294.

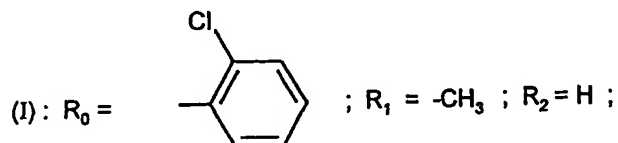
A 2,5 g du composé précédent obtenu en a) dans 25 ml de toluène, on ajoute 15,90 ml d'une solution 2M de $LiBH_4$ dans du tétrahydrofurane. On chauffe le mélange réactionnel à $100^{\circ}C$ pendant 45 minutes. Vers $20^{\circ}C$ on verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glace et on extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle. Après décantation on extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de sodium anhydre puis on évapore les solvants sous pression réduite.

25 1HRMN : 7,10(d,1H) ; 6,59-6,50(m,2H) ; 4,61(d,2H) ; 3,81(s,3H) ; 2,20(t,1H) ;
30 1,34(s,9H).

b) Le composé de l'EXEMPLE 3 est préparé selon le même mode opératoire que pour l'EXEMPLE 1 ; $F = 131^{\circ}C$

EXEMPLE 4

5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-[4-(1-méthyléthoxy)-2-méthoxybenzyl]-3-méthylindolin-2-one.



$R_3 = 4-OCH(CH_3)_2$; $R_4 = 2-OCH_3$; $X = 5-Cl$; $Y = H$

5 a) Préparation du [4-(1-méthyléthoxy)-2-méthoxy]phénylméthanol.

- Préparation du [4-(1-méthyléthoxy)-2-méthoxy]benzoate de méthyle selon Synthesis 1988, 712.

A 0,8 g de 4-hydroxy-2-méthoxybenzoate de méthyle dans 20 ml de diméthylformamide, on additionne à 0°C, 2,86 g de carbonate de césium puis 10 1,28 ml de 2-iodopropane. On agite le mélange réactionnel à 20°C pendant 2 heures puis on ajoute 50 ml d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. Les solvants sont évaporés sous pression réduite.

15 1HMRN : 7,81(d,1H) ; 6,47-6,42(m,2H) ; 4,69-4,51(m,1H) ; 3,85(s,3H) ; 3,83(s,3H) ; 1,33(d,6H).

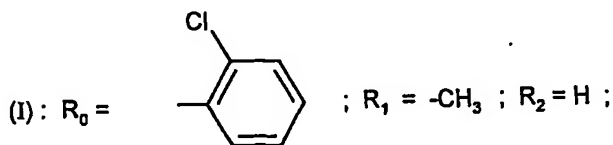
- Le [4-(1-méthyléthoxy)-2-méthoxyphényl]méthanol est préparé selon la méthode décrite précédemment à l'EXEMPLE 3 pour le passage du [4-(1,1-diméthyléthoxy)-2-méthoxy]benzoate de méthyle au [4-(1,1-diméthyléthoxy)-2-méthoxy]phénylméthanol.

20 b) Le composé de l'EXEMPLE 4 est préparé selon le mode opératoire décrit pour l'EXEMPLE 1 ; $F = 158^\circ C$.

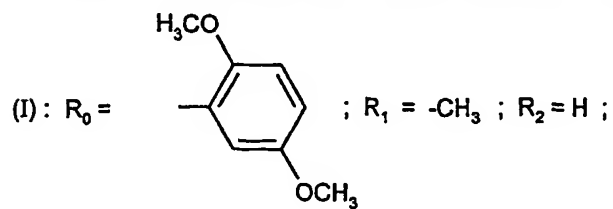
Les EXEMPLES 5 à 17, ci-après sont préparés selon le mode opératoire décrit pour l'EXEMPLE 1.

EXEMPLE 5

5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(2-méthoxy-4-nitrobenzyl)-3-méthylindolin-2-one.

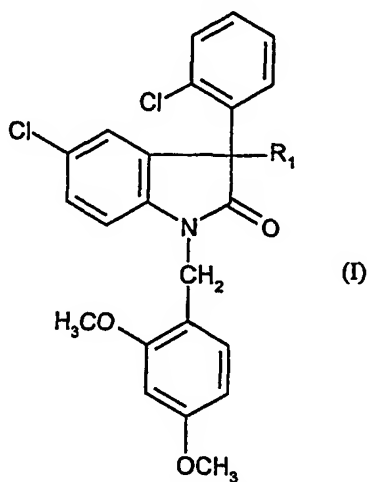


$R_3 = 4-NO_2$; $R_4 = 2-OCH_3$; $X = 5-Cl$; $Y = H$
 $F = 179^\circ C$.

EXEMPLE 6**5-Chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-(2,5-diméthoxyphényl)-3-méthylindolin-2-one**

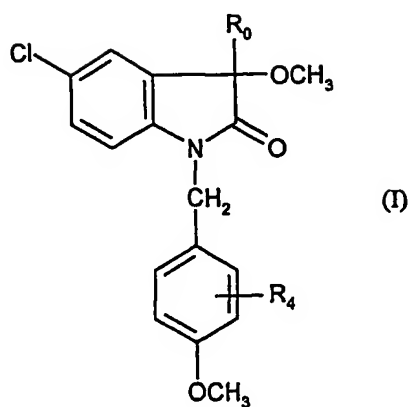
$R_3 = 4-OCH_3$; $R_4 = 2-OCH_3$; $X = 5-Cl$; $Y = H$
 $F = 140^\circ C (0,3 H_2O)$

5

TABLEAU 2

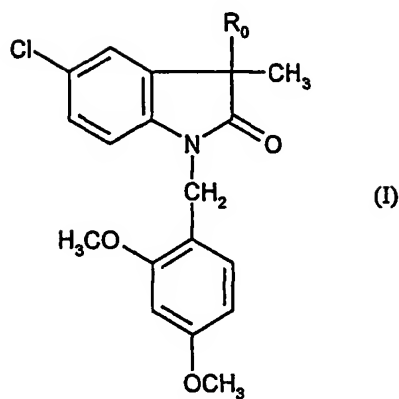
| EXEMPLE | R_1 | F ; °C ; sel, hydrate |
|---------|--------------------|-----------------------|
| 7 | $-CH_2-C\equiv CH$ | 135 |
| 8 | $-CH_2-CH=CH_2$ | 117 |
| 9 | $-CH_2CH_3$ | 102 |
| 10 | $-CH_2CH_2CH_3$ | 119 |

TABLEAU 3



| EXEMPLE | R ₀ | R ₄ | F ; °C |
|---------|----------------|--------------------|--------|
| 11 | | 2-OCH ₃ | 155 |
| 12 | | 3-OCH ₃ | 150 |
| 13 | | 2-OCH ₃ | 121 |
| 14 | | 2-OCH ₃ | cire |

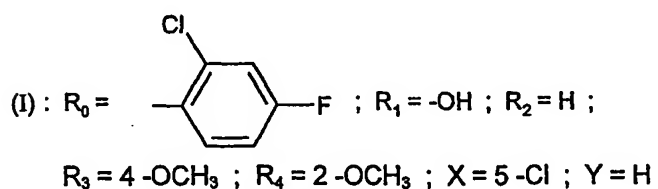
TABLEAU 4



| EXEMPLE | R ₀ | F ; °C |
|---------|----------------|--------|
| 15 | | 112 |
| 16 | | 168 |
| 17 | | 113 |

EXEMPLE 18

- 5 5-Chloro-3-(2-chloro-4-fluorophényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-hydroxyindolin-2-one.



- 10 Ce composé peut être préparé à partir du composé II.10 selon le même mode opératoire que pour l'EXEMPLE 1 ou bien selon la méthode ci-après :

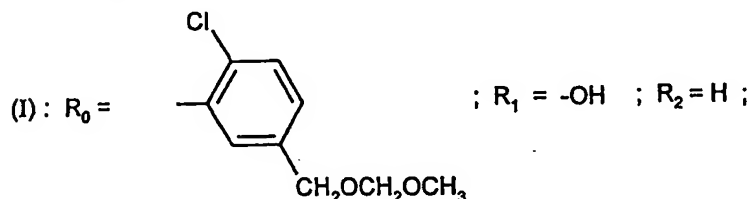
- On agite à reflux pendant 1 heure 0,87 ml de 2-chloro-4-fluoro-1-iodobenzène et 0,09 g de magnésium dans 15 ml d'éther diéthylique. A -40°C, on additionne 0,75 g du composé IV.1 en solution partielle dans 15 ml de tétrahydrofurane. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à 20°C puis on additionne une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. On extrait à l'acétate d'éthyle, sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre puis évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/dichlorométhane 1/1 (v/v). Le solide obtenu est cristallisé dans le cyclohexane ; F = 177°C.
- 10 Ce composé sous forme racémique est séparé par chromatographie sur une colonne Chiralpak® AD de Daicel en éluant avec un mélange 2-méthylpentane/éthanol 9/1 (v/v).

On isole ainsi l'enantiomère dextrogyre :
et son antipode

$$[\alpha]_D^{20,5} = +63^\circ \quad (c = 1, \text{CH}_3\text{OH})$$

EXEMPLE 19

- 15 **5-Chloro-3-(2-chloro-5-méthoxyméthoxyméthylphényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-hydroxyindolin-2-one.**



R₃ = 4-OCH₃ ; R₄ = 2-OCH₃ ; X = 5-Cl ; Y = H

- a) préparation du 2-chloro-1-iodo-5-hydroxyméthylbenzène selon J. Org. Chem. 1991, 56, 5964-5965, à partir de l'acide benzoïque commercial correspondant.
- 20 A 25 g d'acide 4-chloro-3-iodobenzoïque en solution dans 200 ml de tétrahydrofurane à 0°C, on ajoute par portions 5,02 g de borohydure de sodium puis 14,6 g d'iode en solution dans 50 ml de tétrahydrofurane très lentement. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à température ambiante puis à 35°C pendant 30 minutes. On hydrolyse à 10°C avec une solution d'acide chlorhydrique 0,5N et
- 25 extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée par décantation puis traitée par une solution aqueuse de bisulfite de sodium puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et les solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient le composé attendu par distillation ; E_b = 109°C sous 3 Pa.

b) Préparation du 2-chloro-1-iodo-5-méthoxyméthylèneoxyméthylbenzène selon Synthesis, 1985, 74.

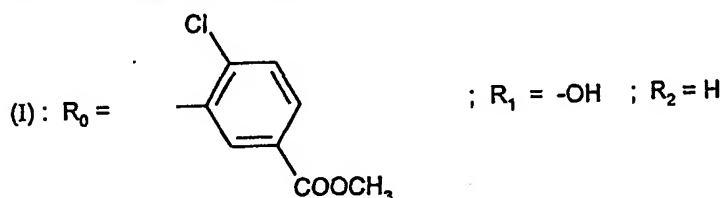
A 24,45 g du composé précédent dans 100 ml de diméthoxyméthane, on ajoute 1,5 ml d'acide *para*-toluènesulfonique monohydrate et 1,4 g de bromure de lithium.

- 5 On agite le mélange réactionnel à 35°C pendant 4 heures puis pendant 2 heures à reflux. A température ambiante on hydrolyse avec une solution aqueuse diluée de bicarbonate de sodium et extrait avec de l'éther diéthylique. On lave la phase organique à l'eau, la sèche sur sulfate de sodium anhydre, et évapore les solvants sous pression réduite. On obtient le produit attendu par distillation ; $E_b = 108^\circ\text{C}$ sous
- 10 1,9 Pa.

c) le composé de l'EXEMPLE 19 est préparé selon le mode opératoire décrit pour l'EXEMPLE 18 ; $F = 142^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 20

- 15 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-hydroxy-2-oxo-indolin-3-yl]benzoate de méthyle

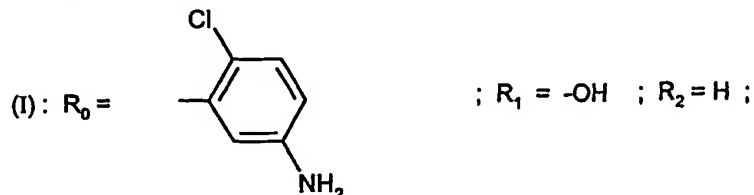


$R_3 = 4-\text{OCH}_3$; $R_4 = 2-\text{OCH}_3$; $X = 5-\text{Cl}$; $Y = \text{H}$

- A 10,72 g de 4-chloro-3-iodobenzoate de méthyle (préparé par estérification de l'acide commercial correspondant ; $F = 56^\circ\text{C}$) dans 200 ml de tétrahydrofurane refroidi à
- 20 -100°C , on ajoute lentement 45,2 ml d'une solution de *n*-butyllithium à 1,6M dans l'hexane diluée dans 200 ml de tétrahydrofurane et refroidie à -90°C . On agite le mélange réactionnel pendant 20 minutes à -95°C puis ajoute la solution de 10 g du composé *IV.1* dans 600 ml de tétrahydrofurane refroidie à -70°C . Après retour à température ambiante, on hydrolyse avec 200 ml d'une solution saturée en chlorure
- 25 d'ammonium, on évapore partiellement les solvants sous pression réduite, extrait l'acétate d'éthyle, sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre puis évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est lavé à l'éther diéthylique, filtré puis séché à 50°C sous pression réduite ; $F = 236^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 21

3-(5-Amino-2-chlorophényl)-5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-hydroxyindolin-2-one

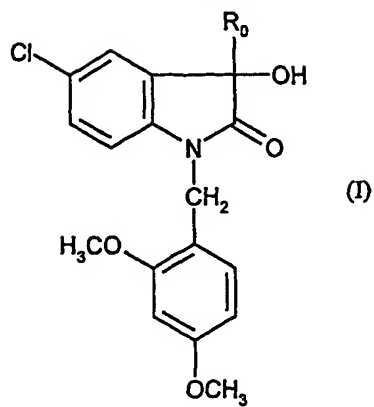


$R_3 = 4-OCH_3$; $R_4 = 2-OCH_3$; $X = 5-Cl$; $Y = H$

- 5 a) Préparation de la 4-chloro-3-bromo-*N,N*-(tétraméthyléthylène)disilylaniline
- On chauffe à 140°C pendant 5 heures sous courant d'argon, un mélange composé de 3,3 g de 3-bromo-4-chloroaniline, 3,72 g de bis(diméthylaminodiméthylsilyl)éthylène obtenue selon Tetrahedron letters 1984, 25(12), 1253-1254 et 0,03 g d'iodure de zinc. Le produit attendu est distillé ; $E_b = 105^\circ C$ sous 37Pa.
- 10 b) le composé de l'EXEMPLE 21 est préparé selon le même mode opératoire décrit pour l'EXEMPLE 20 en purifiant par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol : 99/1 (v/v) ; $F = 133^\circ C$.

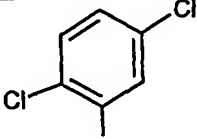
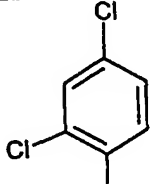
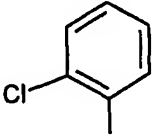
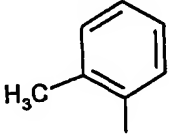
- De la même manière que pour l'EXEMPLE 18, on prépare les composés des
- 15 EXEMPLES 22 à 31 ci-après :

TABLEAU 5



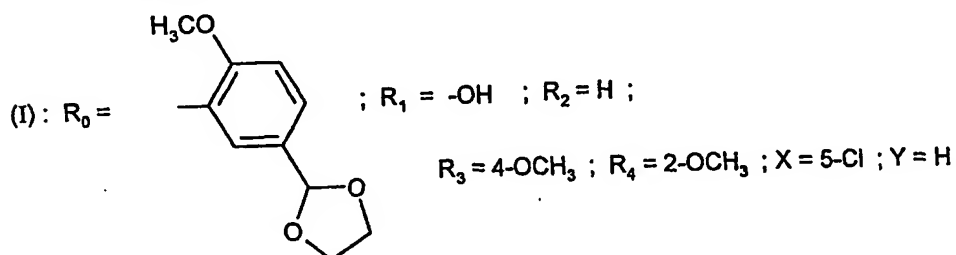
| EXEMPLE | R ₀ | F ; °C ; sel, hydrate |
|---------|----------------|-----------------------------|
| 22 | | 156 |
| 23 | | 185 |
| 24 | | 190 0,7 H ₂ O |
| 25 | | 207 |
| 26 | | 198 |
| 27 | | 186 |

TABLEAU 5 (suite)

| EXEMPLE | R ₀ | F ; °C ; sel, hydrate |
|---------|---|-----------------------|
| 28 |  | 196 |
| 29 |  | 199 |
| 30 |  | 161 |
| 31 |  | 148 |

EXEMPLE 32

- 5 5-Chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)3-[5-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-méthoxyphényl]-3-hydroxyindolin-2-one ,



a) Préparation du 2-(3-bromo-4-méthoxyphényl)-1,3-dioxolane selon J. Med. Chem. 1990, 33(3), 972.

- 10 Dans un réacteur muni d'un appareillage de Dean-Stark, on chauffe à reflux pendant 1 heure 30 minutes un mélange composé de 5 g de 3-bromo-*para*-anisaldéhyde, 5 ml d'éthylèneglycol, 0,088 g d'acide *para*-toluènesulfonique et 125 ml de toluène. A température ambiante, on verse le mélange réactionnel sur 50 ml d'eau, extrait à l'éther diéthylique et sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre. Les

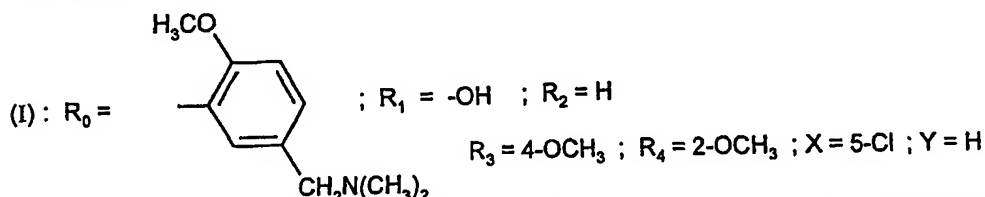
solvants sont évaporés sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2 (v/v). On obtient le produit attendu après distillation sous pression réduite ; $E_b = 128^\circ\text{C}$ sous 5 Pa.

- 5 b) A partir du composé précédent, on prépare le composé de l'EXEMPLE 32 selon le mode opératoire décrit pour l'EXEMPLE 18 ; $F = 140^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 33

5-Chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-{5-[(diméthylamino)méthyl]-2-

- 10 **méthoxyphényl}-3-hydroxyindolin-2-one**



a) 3-[5-Chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-hydroxy-2-oxoindolin-3-yl]-4-méthoxybenzaldéhyde obtenu par déprotection du composé de l'EXEMPLE 32 en milieu acide selon J. Chem. Soc. Chem. Commun 1987, 1351.

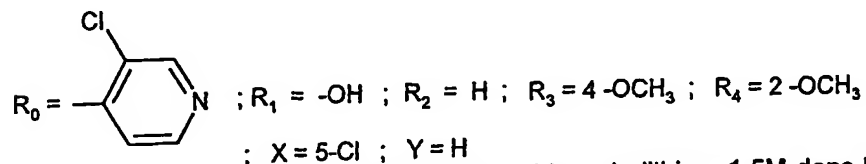
- 15 On porte à 30°C pendant 2 heures sous agitation, le mélange composé de 0,55 g du composé de l'EXEMPLE 32, 5 ml d'acétone, 2,5 ml d'eau et 0,22 ml d'acide chlorhydrique 1N. A température ambiante, on neutralise le mélange réactionnel avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, évapore les solvants sous
- 20 pression réduite et obtient le composé désiré par filtration du résidu d'évaporation repris dans de l'éther diéthylique ; $F = 189^\circ\text{C}$.

b) Amination réductrice selon J. Org. Chem. 1996, 61(11), 3849-3862.

- A 0,113 g du composé précédent obtenu en a) en suspension dans 3 ml de
- 25 1,2-dichloroéthane, on ajoute 0,015 g de diméthylamine en solution dans 1 ml de 1,2-dichloroéthane puis 0,072 g de triacétoxyborohydrure de sodium. Après 15 heures d'agitation à température ambiante, on hydrolyse avec 10 ml d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, évapore les solvants sous pression réduite, purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de
- 30 gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 95/5 (v/v). On obtient le produit attendu après cristallisation dans de l'éther isopropylique ; $F = 162^\circ\text{C}$ (0,4- H_2O).

EXEMPLE 34

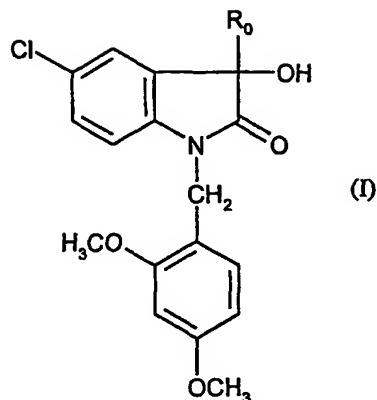
5-Chloro-3-(3-chloropyridin-4-yl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-hydroxyindolin-2-one.



- 5 A une solution de 2,88 ml de diisopropylamidure de lithium 1,5M dans le cyclohexane, diluée dans 7 ml de tétrahydrofurane et refroidie à -75°C, on additionne goutte à goutte une solution de 0,414 ml de 3-chloropyridine dans 5 ml de tétrahydrofurane. Après l'addition, on agite le mélange réactionnel à -75°C pendant 20 minutes puis ajoute 1,2 g du composé *IV.1* dans 15 ml de tétrahydrofurane. On laisse remonter lentement
- 10 la température du mélange réactionnel à 0°C puis hydrolyse avec 30 ml d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. On extrait à l'acétate d'éthyle et sèche la phase organique sur sulfate de sodium. On évapore les solvants sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 75/25 (v/v). Le solide obtenu est
- 15 ensuite cristallisé dans l'acétate d'éthyle ; F = 215°C.

De la même manière on prépare les composés des EXEMPLES 35 et 36 ci-après :

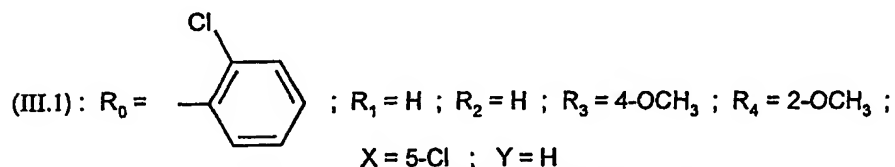
TABLEAU 6



| EXEMPLE | R ₀ | F ; °C ; sel, hydrate |
|---------|----------------|-----------------------|
| 35 | | 210 |
| 36 | | 215 |

PREPARATION 13

- 5 **5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)indolin-2-one, composé III.1.**



- a) **3,5-Dichloro-3-(2-chlorophényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)indolin-2-one, composé I'.1.**

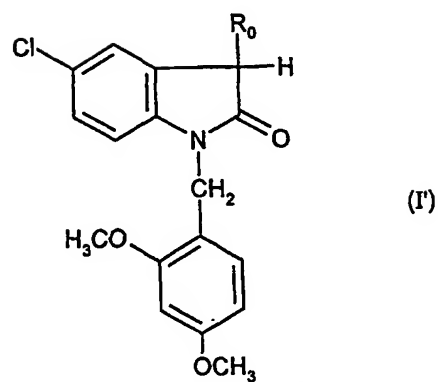
A une solution de 2 g du composé de l'EXEMPLE 30 et de 1,4 ml de pyridine dans
 10 24 ml de dichlorométhane, on additionne à -20°C, 0,98 ml de chlorure de thionyle.
 On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure 30 mn à température ambiante, le
 refroidit à 0°C puis ajoute 50 ml d'eau et 50 ml de dichlorométhane. On décante,
 lave la phase organique avec une solution aqueuse de NaHCO₃, sèche sur sulfate
 de sodium anhydre et évapore le solvant sous pression réduite. On sèche le résidu
 15 obtenu sous pression réduite pendant 2 heures et on isole le composé I'.1 sous
 forme d'une résine qui est directement engagée dans l'étape suivante.

- b) **composé III.1**

A la solution du composé *I'.1* obtenu précédemment dans 24 ml de tétrahydrofurane, on additionne à -68°C 6,53 ml d'une solution de diisopropylamide de lithium à 1,5 M dans du cyclohexane redilué avec 15 ml de tétrahydrofurane. On agite le mélange réactionnel pendant 45 minutes à -68°C, puis
5 on ajoute lentement 5 ml de méthanol. Vers 0°C, on additionne de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15 (v/v). On isole
10 le produit attendu après cristallisation dans de l'éther isopropylique ; F = 151°C (0,2H₂O)

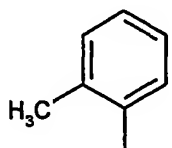
De la même manière, on prépare les composés *III.2* à *III.8* ci-après :

TABLEAU 7



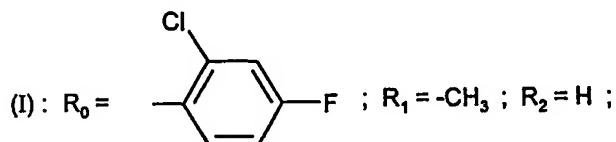
| Composé | R ₀ | F ; °C ; (solvat) |
|---------|----------------|-----------------------------|
| III.2 | | 142 |
| III.3 | | 175 0,7 H ₂ O |
| III.4 | | 156 |
| III.5 | | 136 |
| III.6 | | 165 |
| III.7 | | 128 |

TABLEAU 7 (suite 1)

| Composé | R ₀ | F ; °C ; (solvat) |
|---------|---|-------------------|
| III.8 |  | 151 |

EXEMPLE 37

5 **5-Chloro-3-(2-chloro-4-fluorophényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one.**

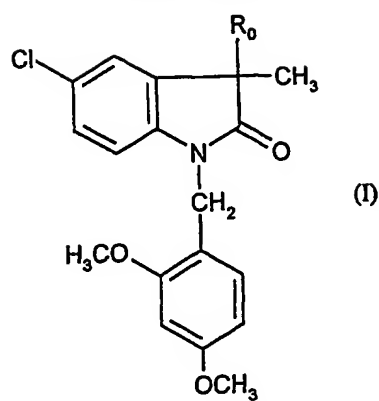


R₃ = 4 -OCH₃ ; R₄ = 2 -OCH₃ ; X = 5 -Cl ; Y = H

A une solution de 1,14 g du composé III.4 dans 20 ml de tétrahydrofurane, on additionne à -40°C 0,34 g de *tert*-butylate de potassium. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant 5 minutes puis on additionne à -40°C 0,32 ml d'iodure de méthyle. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à température ambiante puis on additionne 10 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre puis évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est cristallisé dans l'éther diisopropylique ; F = 166°C.

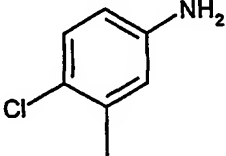
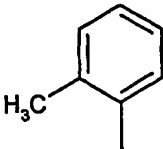
De la même manière, en purifiant éventuellement par chromatographie sur silice, on prépare les composés des EXEMPLES 38 à 44 ci-après :

TABLEAU 8



| EXEMPLE | R ₀ | F ; °C sel, solvat |
|---------|----------------|-----------------------------|
| 38 | | 139 0,2 H ₂ O |
| 39 | | 161 0,4 H ₂ O |
| 40 | | 81 |
| 41 | | 155 |
| 42 | | 140 |

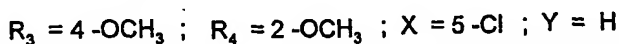
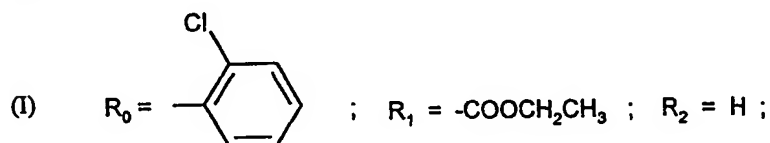
TABLEAU 8 (suite 1)

| EXEMPLE | R ₀ | F ; °C sel, solvat |
|---------|--|-----------------------------|
| 43 |  | 165 |
| 44 |  | 145 0,2 H ₂ O |

Le composé racémique de l'EXEMPLE 41 est chromatographié sur une colonne chirale dans les conditions de l'EXEMPLE 1 en éluant avec un mélange 2-méthylpentane/2-propanol/90/10. On obtient l'énantiomère dextrogyre : F = 120°C
 5 $[\alpha]_D^{20} = +112^\circ$ (c = 1, acétate d'éthyle) et son antipode.

EXEMPLE 45

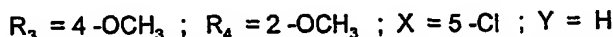
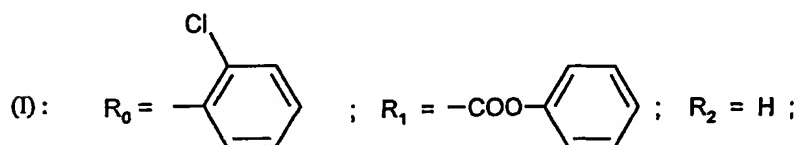
Ester éthylique de l'acide [5-chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-2-oxo-indolin-3-yl]carboxylique.
 10



A 0,26 g du composé III.1 dans 7 ml de tétrahydrofurane refroidi à -40°C, on additionne 0,082 g de *tert*-butylate de potassium. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes à 0°C puis on additionne lentement à -65°C 0,086 ml de chloroformate d'éthyle. Après 30 minutes d'agitation à 20°C, on hydrolyse le mélange réactionnel avec 20 ml d'une solution à 5 % de chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis on évapore les solvants sous pression réduite. On isole le produit attendu après cristallisation dans l'isopropanol ; F = 112°C (0,3H₂O).

EXEMPLE 46

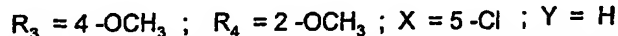
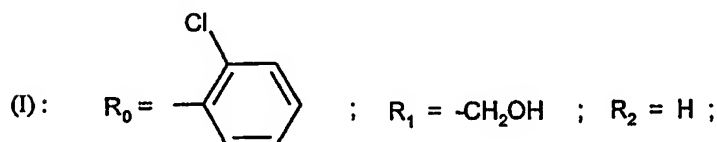
Ester phénylique de l'acide [5-chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-2-oxo-indolin-3-yl]carboxylique.



- 5 Le composé de l'EXEMPLE 46 est obtenu avec le chloroformate de phényle selon le même mode opératoire que l'EXEMPLE 45 ; F = 126°C.

EXEMPLE 47

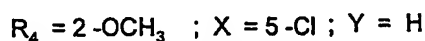
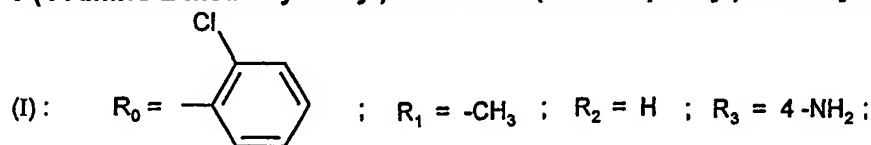
- 10 **5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-hydroxyméthylindolin-2-one.**



- A 0,3 g du composé III.1 dans 5 ml de tétrahydrofurane, on additionne à -40°C 0,13 g de *tert*-butylate de potassium. A 0°C, on fait barboter dans le mélange réactionnel 0,3 g de paraformaldéhyde que l'on dépolymérise lentement par chauffage. On agite le
- 15 mélange réactionnel pendant 1 heure à température ambiante puis l'hydrolyse avec une solution aqueuse de NH_4Cl à 5 %. On extrait à l'acétate d'éthyle et sèche la phase organique sur sulfate de sodium. On évapore les solvants sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 90/10 (v/v). Le produit attendu est isolé
- 20 après cristallisation dans un mélange *n*-pentane/acétate d'éthyle ; F = 165°C.

EXEMPLE 48

1-(4-Amino-2-méthoxybenzyl)-5-chloro-3-(2-chlorophényl)-3-méthylindolin-2-one,

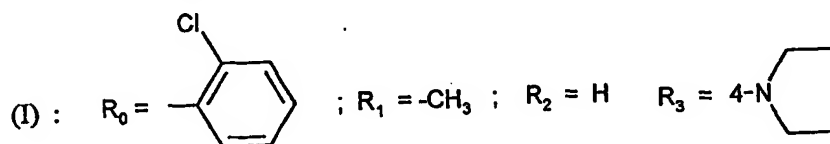


- 25 A 5,19 g du composé de l'EXEMPLE 5 dans 64 ml d'éthanol, on ajoute 2,83 g d'étain en poudre puis 5,6 ml d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe le mélange

réactionnel à 50°C pendant 3 heures. A température ambiante, on filtre le mélange réactionnel sur célite, évapore partiellement le solvant sous pression réduite, reprend avec de l'acétate d'éthyle, puis traite avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, puis évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu obtenu avec de l'éther diisopropylique, filtre et sèche sous pression réduite ; F = 232°C.

EXEMPLE 49

5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(2-méthoxy-4-pyrrolidin-1-ylbenzyl)-3-méthylindolin-2-one.



R₄ = 2-OCH₃ ; X = 5-Cl ; Y = H

A 0,5 g du composé de l'EXEMPLE 48 dans 50 ml d'hexaméthylphosphoramide on ajoute 0,4 g de bicarbonate de sodium en poudre et 0,14 ml de 1,4-dibromobutane. On chauffe le mélange réactionnel à 115°C pendant 10 heures. A température ambiante, on hydrolyse le mélange réactionnel et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave plusieurs fois la phase organique à l'eau, la sèche sur sulfate de sodium anhydre, puis évapore les solvants sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5(v/v). L'huile obtenue est traitée avec de l'acide chlorhydrique dans de l'éther diéthylique ; F = 198°C (HCl, 0,4H₂O)

De la même manière, on prépare les composés des EXEMPLES 50 à 52 ci-après :

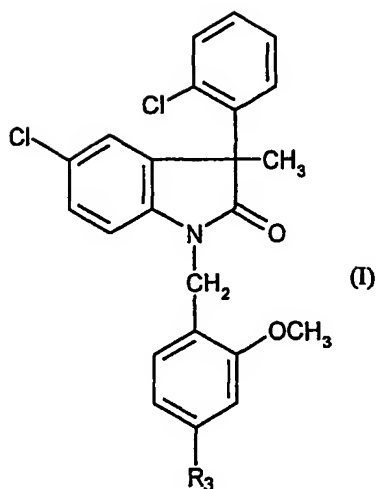


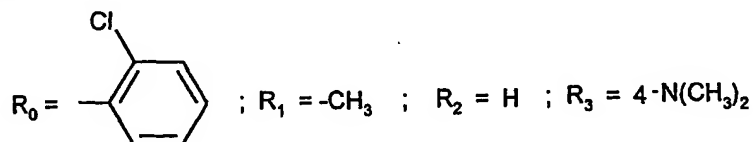
TABLEAU 9

| EXEMPLES | R ₃ | F ; °C sel |
|----------|----------------|----------------|
| 50 | | 147 |
| 51 | | 197 (1 HCl) |
| 52 | | 147 |

EXEMPLE 53

- 5 **5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-[4-diméthylamino-2-méthoxybenzyl]-3-méthylindolin-2-one.**

(I) :



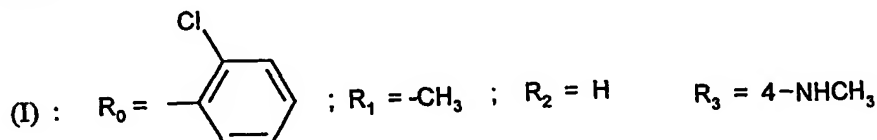
$R_4 = 2-OCH_3$; $X = 5-Cl$; $Y = H$

- A 238 mg du composé de l'EXEMPLE 48 dans 4 ml de méthanol et 1 ml de diméthylformamide et 100 mg de carbonate de potassium, on ajoute 150 ml d'iodure de méthyle puis on chauffe le mélange réactionnel à 45°C pendant 24 heures. A
- 10 température ambiante, on additionne 10 ml d'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique 2 fois à l'eau, la sèche sur sulfate de sodium anhydre et évapore les solvants sous pression réduite et purifie le résidu par chromatographie sur

une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 90/10 (v/v). Le résidu obtenu est cristallisé dans du *n*-pentane, filtré et séché sous pression réduite pendant 4 heures ; F = 135°C

5 EXEMPLE 54

5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(2-méthoxy-4-méthylaminobenzyl)-3-méthylindolin-2-one.



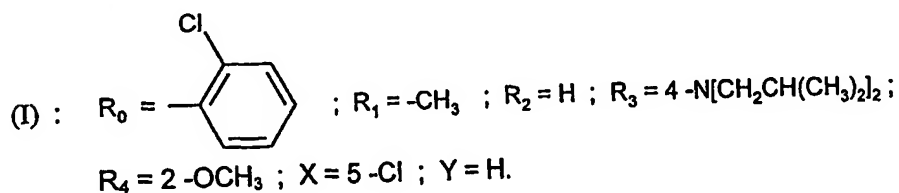
$R_4 = 2-OCH_3$; X = 5-Cl ; Y = H

Le composé de l'EXEMPLE 54 est préparé selon le mode opératoire décrit pour l'EXEMPLE 53 ; F = 226°C (H₂O)

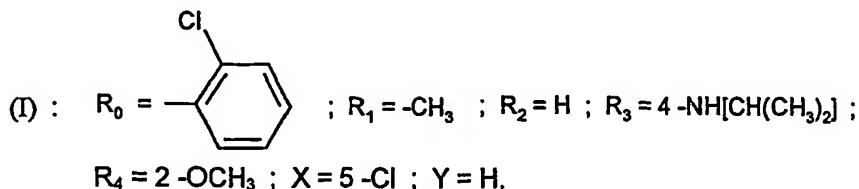
10

EXEMPLE 55

5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(4-diisobutylamino-2-méthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one



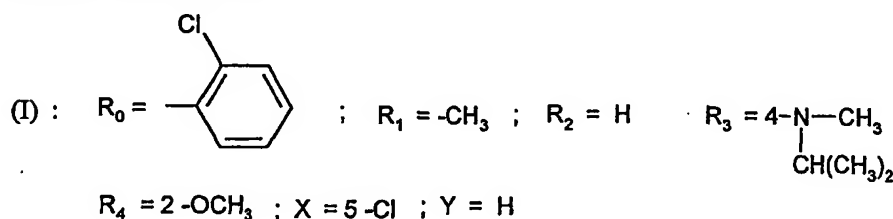
- 15 Obtenu par diamination réductrice selon J. Org. Chem. 1996, 61(11), 3849-3862.
- A 0,25 g du composé de l'EXEMPLE 48 dans 6 ml de 1,2 dichloroéthane, 167 μ l d'acide acétique et 106 μ l d'isobutyraldéhyde, on ajoute 347 mg de triacétoxyborohydrure de sodium à 20°C. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, on hydrolyse le mélange réactionnel avec 20 ml d'eau et extrait à l'acétate
- 20 d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre puis évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 97/3 (v/v). On reprend l'huile obtenue avec une solution d'acide chlorhydrique dans de l'éther diéthylique, filtre et évapore les solvants sous pression réduite. Le solide obtenu est
- 25 séché à 45 °C sous pression réduite pendant 5 heures. F = 153°C (HCl, 0,5H₂O)

EXEMPLE 56**5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(4-isopropylamino-2-méthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one**

5 Obtenu par amination réductrice selon J. Org. Chem. 1996, 61(11), 3849-3862.

A 0,40 g du composé de l'EXEMPLE 48 dans 10 ml de 1,2-dichloroéthane à température ambiante, on ajoute 0,26 ml d'acide acétique, 0,14 ml d'acétone puis 0,56 g de triacétoxyborohydrure de sodium. Après 2 heures sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, la sèche sur sulfate de sodium anhydre et évapore les solvants sous pression réduite. On obtient le produit attendu par filtration du résidu d'évaporation cristallisé repris dans du *n*-pentane ; $F = 154^\circ C$.

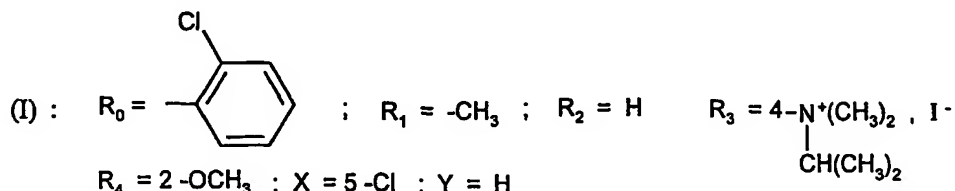
10 Ce composé sous forme racémique est alors séparé par chromatographie sur une colonne chirale dans les mêmes conditions que dans l'EXEMPLE 1, on isole ainsi l'énantiomère dextrogyre : $F = 137^\circ C$; $[\alpha]_D^{20} = +34,6^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH) et son antipode.

EXEMPLE 57**5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-[4-(isopropylméthylamino)-2-méthoxybenzyl]-3-méthylindolin-2-one.**

25 Le composé de l'EXEMPLE 56 est traité avec du formol aqueux et du borohydrure de sodium. Le composé obtenu est salifié par une solution d'acide chlorhydrique dans de l'éther diéthylique. Le chlorhydrate est ainsi isolé après filtration et séchage à $45^\circ C$ sous pression réduite ; $F = 156^\circ C$ (HCl ; $1,5 H_2O$)

EXEMPLE 58

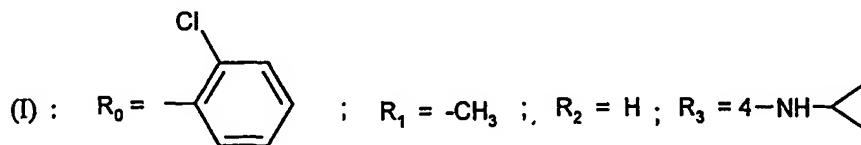
Iodure de {4-[5-chloro-3-(2-chlorophényl)-3-méthyl-2-oxo-indolin-1-ylméthyl]-3-méthoxyphényl}isopropyldiméthylammonium.



A 0,4 g du composé de l'EXEMPLE 56 dans 10 ml de diméthylformamide on ajoute
 5 0,56 g de carbonate de césium puis 0,27 ml d'iodure de méthyle. On chauffe le
 mélange réactionnel sous agitation à 40°C pendant 48 heures. A température
 ambiante, on traite le mélange réactionnel avec 40 ml d'eau, extrait 2 fois avec de
 l'éther diéthylique, puis 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques de
 solvant chloré sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées sous pression
 10 réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris avec de l'éther diéthylique, filtré et séché à
 50°C sous pression réduite ; F = 146°C (1H₂O)

EXEMPLE 59

5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-[4-(cyclopropylamino)-2-méthoxybenzyl]-3-méthyl
 15 indolin-2-one



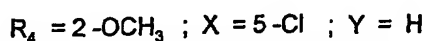
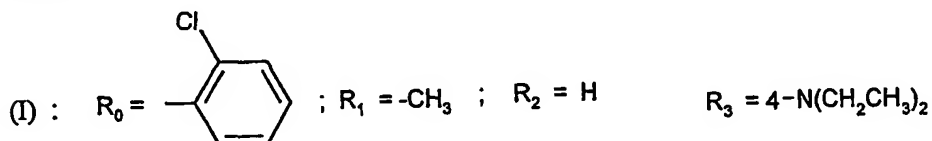
$R_4 = 2-OCH_3$; $X = 5-Cl$; $Y = H$

Obtenu à partir du composé de l'EXEMPLE 48 selon T. L. 1995, 36(41) 7399-7402.

A 0,4 g du composé de l'EXEMPLE 48 en solution dans 10 ml de méthanol, on ajoute
 0,54 ml d'acide acétique, 0,4 g de tamis moléculaire 3Å, 0,207 ml de (1-éthoxy
 cyclopropyl)oxytriméthylsilane. Après 30 minutes sous agitation à température
 20 ambiante, on ajoute 0,265 g de cyanoborohydrure de sodium, puis on chauffe à reflux
 pendant 10 heures. Après refroidissement, on hydrolyse avec 20 ml de soude 2N, filtre
 sur célite et rince la célite avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec
 une solution aqueuse à 10% de chlorure de sodium, la sèche sur sulfate de sodium et
 évapore les solvants sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie
 25 sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange
 cyclohexane/dichlorométhane 50/50 (v/v), puis avec du dichlorométhane pur. On isole
 le produit attendu après cristallisation dans du *n*-pentane ; F = 185°C (0,5 H₂O).

EXEMPLE 60

5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-[4-diéthylamino-2-méthoxybenzyl]-3-méthylindolin-2-one.

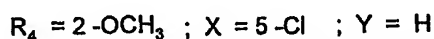
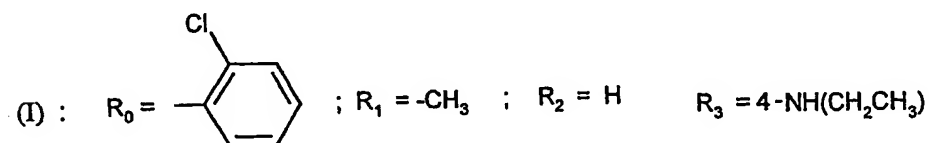


Selon Gordon W. Gribble *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96(25), 7812.

- 5 A 0,5 g du composé de l'EXEMPLE 48 dans 7 ml d'acide acétique, on ajoute 0,45 g de borohydrure de sodium. On chauffe le mélange réactionnel à 60°C sous agitation pendant 4 heures, évapore partiellement les solvants, hydrolyse le mélange réactionnel avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et concentrée sous
- 10 pression réduite. L'huile obtenue est traitée avec une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique ; $F = 198^\circ C$ (HCl)

EXEMPLE 61

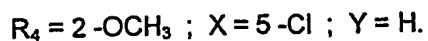
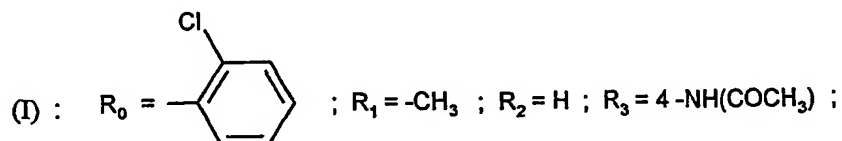
5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-[4-éthylamino-2-méthoxybenzyl]-3-méthylindolin-2-one.



Le composé de l'EXEMPLE 61 est préparé selon le même mode opératoire que pour l'EXEMPLE 60 ; $F = 167^\circ C$

EXEMPLE 62

- 20 **N-{4-[5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-3-méthyl-2-oxoindolin-1-yl]-3-méthoxyphényl} acétamide.**



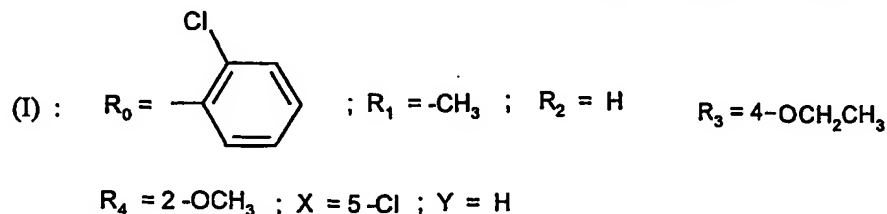
A 0,5 g du composé de l'EXEMPLE 48 dans 10 ml de dichlorométhane et 0,5 ml de triéthylamine, on ajoute lentement à 0°C, 0,10 ml de chlorure d'acétyle. On hydrolyse le

mélange réactionnel à température ambiante, ajoute 20 ml de dichlorométhane sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle, 50/50 (v/v) ; F = 83°C.

5

EXEMPLE 63

5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(4-éthoxy-2-méthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one.



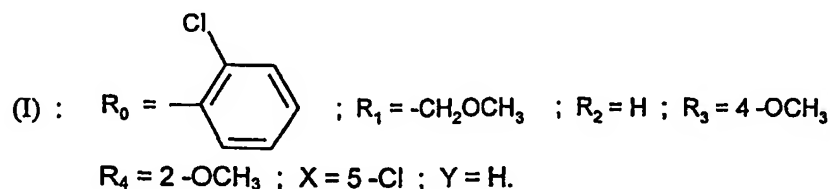
a) 5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(4-hydroxy-2-méthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one.

- 10 A 1,14 g du composé de l'EXEMPLE 3 dans 20 ml de dichlorométhane et 1 ml de méthylphénylsulfure, on ajoute, à 0°C, 3 ml d'acide trifluoroacétique. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, on hydrolyse le mélange réactionnel et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, la sèche sur sulfate de sodium anhydre puis évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20 (v/v) ; F = 200°C.

- 15 b) A 0,2 g du composé obtenu en a) dans 5 ml de diméthylformamide, on ajoute 0,23 g de carbonate de césium, puis à 0°C 0,112 ml d'iodoéthane. Après 1 heure d'agitation à 28°C, on hydrolyse le mélange réactionnel et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre et évapore les solvants sous pression réduite. On reprend l'huile obtenue avec du *n*-pentane, filtre et sèche le précipité obtenu à 50°C sous pression réduite pendant 5 heures ; F = 124°C.

25 **EXEMPLE 64**

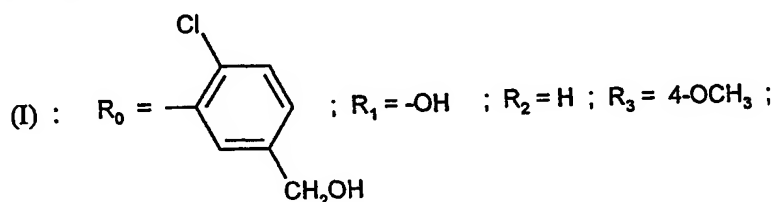
5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthoxyméthylindolin-2-one.



- A une solution de 70 mg du composé obtenu à l'EXEMPLE 47, dans 1 ml de dichlorométhane, on additionne à -20°C, 0,1 ml de trifluorométhanesulfonate de méthyle puis 0,07 ml de 2,6-di-(*tert*-butyl)pyridine, on maintient le mélange réactionnel pendant une semaine à + 5°C. On évapore le solvant sous pression réduite, ajoute
- 5 5 ml d'acide chlorhydrique 0,1N et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche le phase organique sur sulfate de sodium anhydre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 (v/v). La résine obtenue est reprise par du *n*-pentane.
- 10 On filtre et sèche le solide obtenu 5 heures à 50°C ; F = 125°C (0,4H₂O)

EXEMPLE 65

5-Chloro-3-(2-chloro-5-hydroxyméthylphényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-hydroxyindolin-2-one

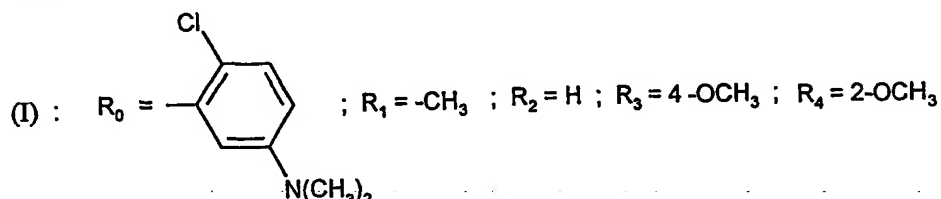


R₄ = 2 -OCH₃ ; X = 5 -Cl ; Y = H

- 15 On chauffe à 50°C pendant 2 heures un mélange de 0,307 g du composé de l'EXEMPLE 19, 15 ml de méthanol et 1 ml d'acide chlorhydrique 10N. On évapore le solvant sous pression réduite et reprend le résidu obtenu avec du dichlorométhane et de l'eau. On lave la phase organique deux fois à l'eau puis la sèche sur sulfate de sodium anhydre. On évapore les solvants sous pression réduite. On isole le produit
- 20 attendu après concrétion dans du cyclohexane, filtration et séchage à 30°C sous pression réduite pendant 6 heures ; F = 107°C.

EXEMPLE 66

5-Chloro-3-[2-chloro-5-(diméthylamino)phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one



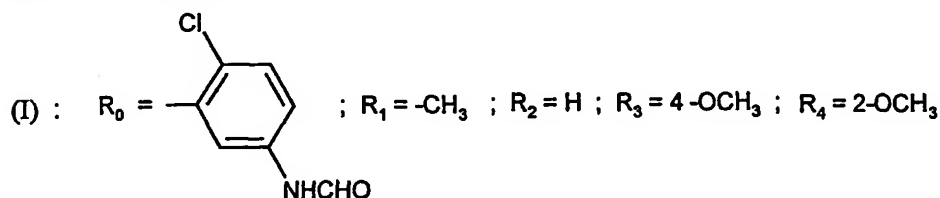
X = 5 -Cl ; Y = H

Préparé à partir du composé de l'EXEMPLE 43 et selon le mode opératoire décrit pour l'EXEMPLE 53. On isole le produit attendu après cristallisation dans de l'éther isopropylique ; F = 149°C (0,7 H₂O).

5 EXEMPLE 67

4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl formamide

Selon T.L. 1982, 23(33), 3315.



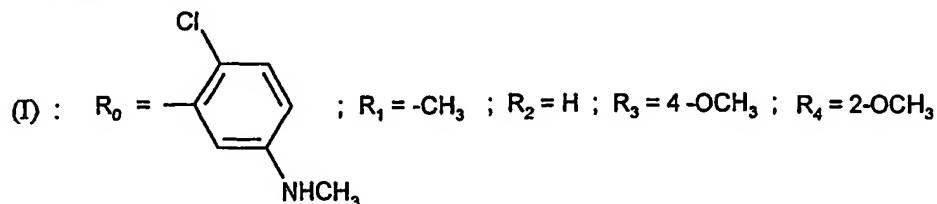
X = 5-Cl ; Y = H

- A 0,44 ml d'anhydride acétique refroidi à 0°C, on ajoute 0,216 ml d'acide formique puis
 10 chauffe le mélange réactionnel pendant 1 heure 30 minutes à 58°C. Après refroidissement à 10°C, on ajoute 0,8 ml de tétrahydrofurane puis 0,80 g du composé de l'EXEMPLE 43 en solution dans 4 ml de tétrahydrofurane. Après 2 heures sous agitation à 20°C, on évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu obtenu par du *n*-pentane et filtre le produit ; F = 190°C.

15

EXEMPLE 68

5-Chloro-3-[2-chloro-5-(méthylamino)phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one



X = 5-Cl ; Y = H

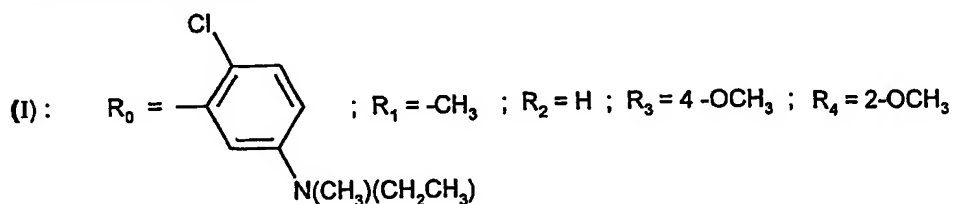
Préparé selon T. L. 1982, 23(33), 3315.

- 20 A une solution de 0,4 g du composé de l'EXEMPLE 67 dans 1 ml de tétrahydrofurane refroidie à 0°C, on ajoute 0,56 ml d'une solution de borane diméthylsulfure 2M dans le tétrahydrofurane. Après 1 heure à 58°C, puis refroidissement à 0°C, on ajoute au mélange réactionnel 0,2 ml d'acide chlorhydrique 10N et 1 ml de méthanol. On chauffe à 60°C pendant 1 heure, refroidit et évapore les solvants sous pression réduite.
- 25 On traite le résidu solide avec 1 ml d'une solution saturée en carbonate de potassium

et extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre et évapore les solvants sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15 (v/v). On isole le produit attendu sous forme de chlorhydrate en traitant le résidu obtenu par de l'éther diéthylique contenant du chlorure d'hydrogène puis on filtre ; F = 121°C (0,5 H₂O, 1HCl).

EXEMPLE 69

5-Chloro-3-(2-chloro-5-[éthyl(méthyl)amino]phényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one

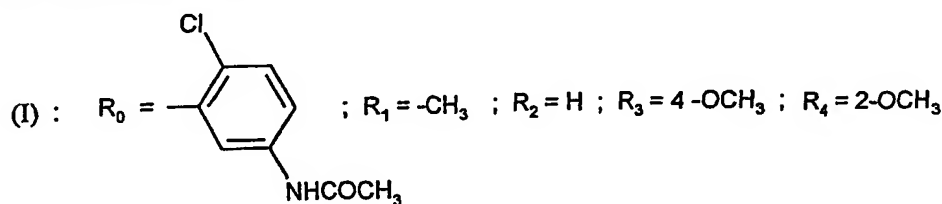


X = 5-Cl ; Y = H

Obtenu à partir du composé de l'EXEMPLE 68 et selon le même mode opératoire que pour l'EXEMPLE 60 ; F = 145°C.

EXEMPLE 70

N-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl} acétamide



X = 5-Cl ; Y = H

Obtenu selon le même mode opératoire que le composé de l'EXEMPLE 62 à partir du composé de l'EXEMPLE 43 . F = 117°C.

20

De la même manière, on obtient les EXEMPLES 71 à 80 suivants :

64

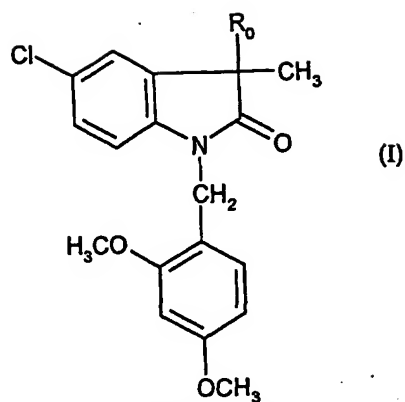
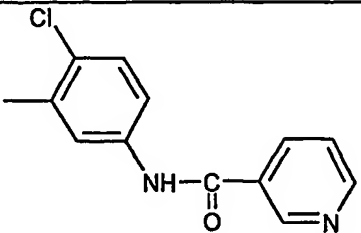
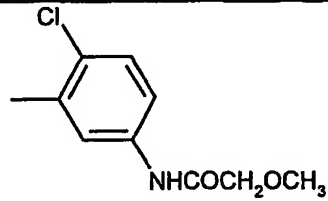
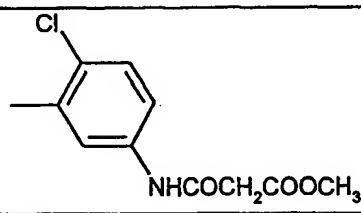
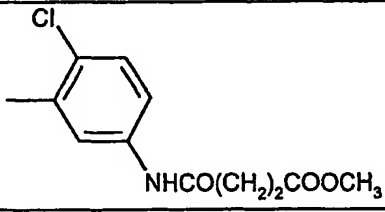
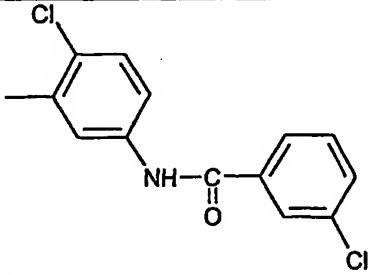


TABLEAU 10

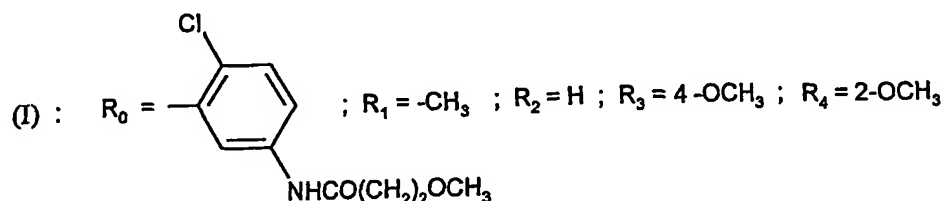
| EXEMPLES | R ₀ | F ; °C |
|----------|----------------|-----------------------------|
| 71 | | 238 0,5 H ₂ O |
| 72 | | 258 0,5 H ₂ O |
| 73 | | 203 0,3 H ₂ O |
| 74 | | 255 0,5 H ₂ O |
| 75 | | 229 0,5 H ₂ O |

TABLEAU 10 (suite 1)

| EXEMPLES | R ₀ | F ; °C |
|----------|--|-----------------------------|
| 76 |  | 127 1 H ₂ O |
| 77 |  | 191 |
| 78 |  | 153 0,5 H ₂ O |
| 79 |  | 203 0,5 H ₂ O |
| 80 |  | 255 0,5 H ₂ O |

EXEMPLE 81

***N*-(4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl)-3-méthoxypropanamide**



X = 5-Cl ; Y = H

A 0,3 g du composé de L'EXEMPLE 43 dans 10 ml de diméthylformamide, on ajoute
 5 0,068 ml d'acide 3-méthoxypropionique, 320 mg d'hexafluorophosphate de
 benzotriazolyl-*N*-oxytrisdiméthylaminophosphonium. Après refroidissement à 0°C, on
 additionne 0,23 ml de triéthylamine. On agite le mélange réactionnel à température
 ambiante pendant 16 heures. On ajoute 40 ml d'eau et extrait avec 30 ml d'acétate
 d'éthyle. On traite la phase organique avec 20 ml d'une solution aqueuse de
 10 bicarbonate de sodium, sépare cette phase par décantation, la sèche sur sulfate de
 sodium anhydre et évapore les solvants sous pression réduite. On purifie le résidu par
 chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane.
 On obtient le produit attendu après cristallisation dans du *n*-pentane. ; F = 168°C
 (0,3 H₂O).

15

De la même manière on obtient les composés des EXEMPLES 82 à 86 suivants :

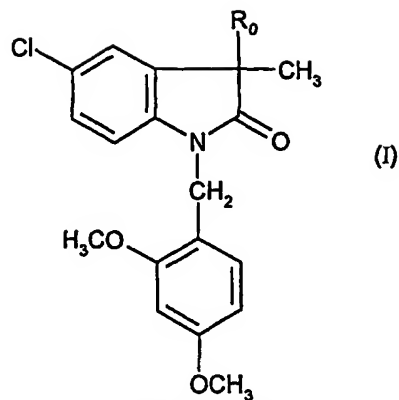
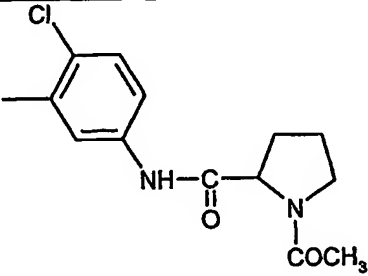


TABLEAU 11

| EXEMPLES | R ₀ | F ; °C |
|----------|---|---------------------------------|
| 82 | <chem>Clc1ccc(NC(=O)CN(C)C)cc1</chem> | F = 145 0,3 H ₂ O |
| 83 | <chem>Clc1ccc(NC(=O)NCC)cc1</chem> | 92 |
| 84 | <chem>Clc1ccc(NC(=O)CC(=O)N(C)C)cc1</chem> | 107 0,5 H ₂ O |
| 85 | <chem>Clc1ccc(NC(=O)c2cc(Cl)cc(Cl)c2)cc1</chem> | 126 0,3 H ₂ O |

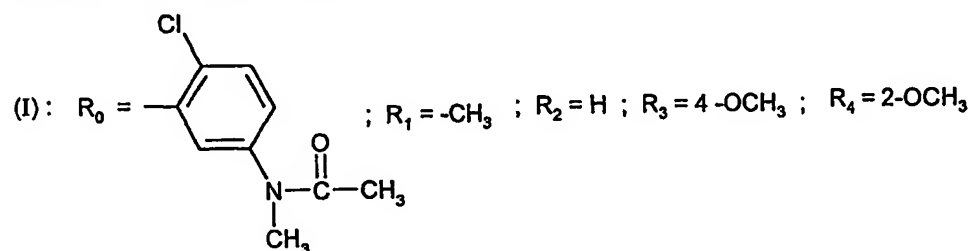
TABLEAU 11 (suite)

| EXEMPLES | R ₀ | F ; °C |
|----------|--|---------------------------|
| 86 |  | 143 1 H ₂ O |

EXEMPLE 87

N-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}-N-méthylacétamide

5



X = 5-Cl ; Y = H

Obtenu à partir du composé de l'EXEMPLE 68 selon le même mode opératoire que dans l'EXEMPLE 62 ; F = 84°C.

10 De la même manière, on obtient les composés des EXEMPLES 88 à 90 suivants :

69

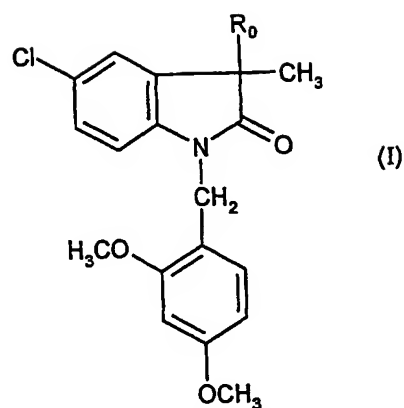
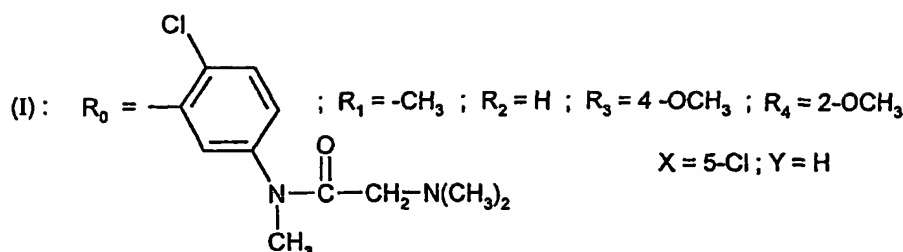


TABLEAU 12

| EXEMPLES | R ₀ | F ; °C |
|----------|----------------|--------|
| 88 | | 129 |
| 89 | | 72 |
| 90 | | 72 |

EXEMPLE 91

- 5 *N*-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl} -2-(diméthylamino)-*N*-méthylacétamide

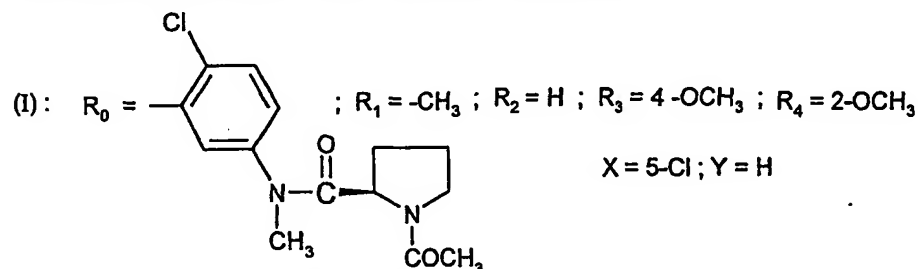


Selon le mode opératoire de Synthesis 1980, 547

A 0,32 g de l'EXEMPLE 68 dans 5 ml de dichlorométhane, on ajoute à 0°C 0,14 g de *N,N*-diméthylglycine, 0,40 ml de triéthylamine et 0,34 g de chlorure de *N,N*-bis[2-oxo-3-oxozalidiny]phosphorodiamide. On agite le mélange réactionnel pendant 24 heures à température ambiante, ajoute 20 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait avec 30 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est à nouveau lavée par 20 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 97/3 (v/v). On isole le produit attendu par cristallisation dans du *n*-pentane ; $F = 104^\circ C$.

EXEMPLE 92

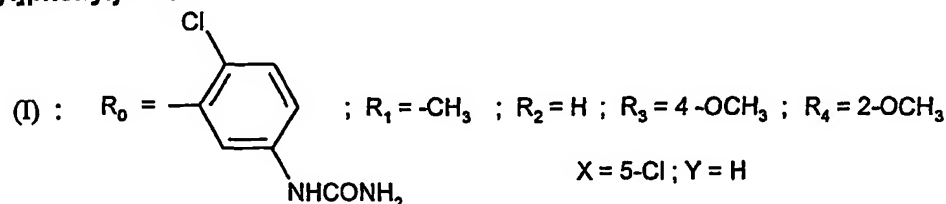
15 1-Acétyle-*N*-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}-*N*-méthyl-2-pyrrolidinecarboxamide ,



Préparé selon le même mode opératoire qu'à l'EXEMPLE 91 . $F = 74^\circ C$ (2 H₂O)

20 EXEMPLE 93

N-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}urée



a) formation du 4-chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl] phénylcarbamate de phényle

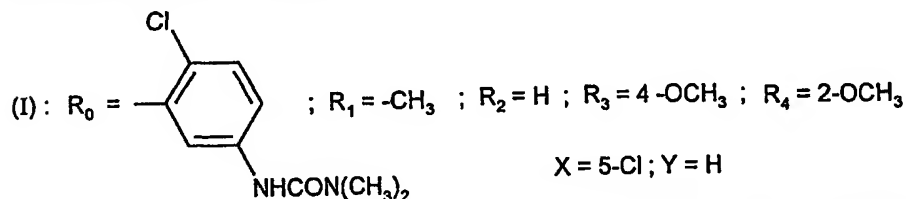
A 0,4 g du composé de l'EXEMPLE 43 dans 20 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 0,30 ml de soude à 30%. Après refroidissement à -5°C, on additionne au mélange réactionnel 0,33 ml de chlorocarbonate de phényle. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute 30 ml d'eau et extrait par 50 ml d'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, évapore les solvants sous pression réduite. L'huile obtenue est utilisée dans l'étape suivante.

b) obtention du composé de l'EXEMPLE 93

10. Le composé obtenu en a) est repris par 30 ml de dichlorométhane en présence de 1 ml d'ammoniac liquide. Après 48 heures d'agitation à température ambiante, on évapore partiellement le solvant et reprend le résidu obtenu à l'éther diéthylique. On filtre et lave à l'éther diéthylique; F = 254°C (1,5 H₂O).

15 EXEMPLE 94

N-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}-N,N-diméthylurée

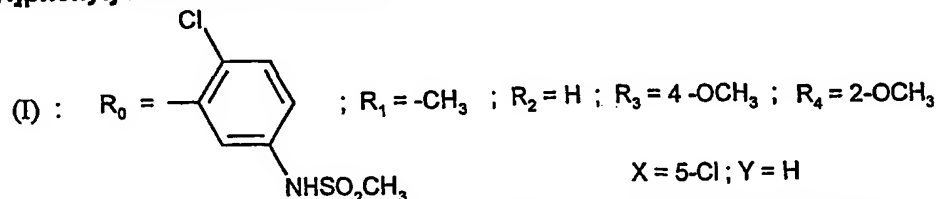


Obtenu selon le même mode opératoire que pour l'EXEMPLE 93 ; F = 182°C (0,4 H₂O)

20

EXEMPLE 95

N-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl} méthanesulfonamide



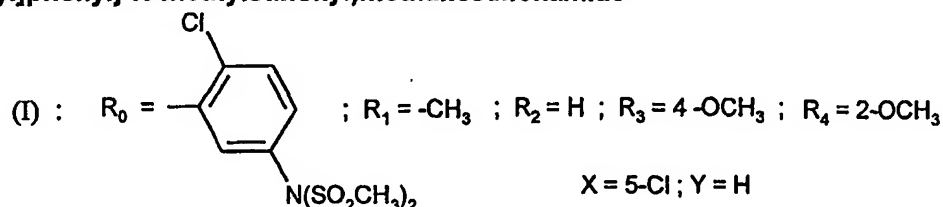
- A 0,3 g du composé de l'EXEMPLE 43 dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,23 ml de triéthylamine puis, après refroidissement à -10°C, on additionne 56 µl de chlorure de méthanesulfonyle. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute 10 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium et 30 ml d'acétate d'éthyle. On isole la phase organique, la sèche sur sulfate de sodium

anhydre et évapore les solvants sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient le produit attendu après cristallisation dans du *n*-pentane ; F = 210°C (0,25 H₂O).

5

EXEMPLE 96

***N*-(4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl)-*N*-méthylsulfonylméthanesulfonamide**

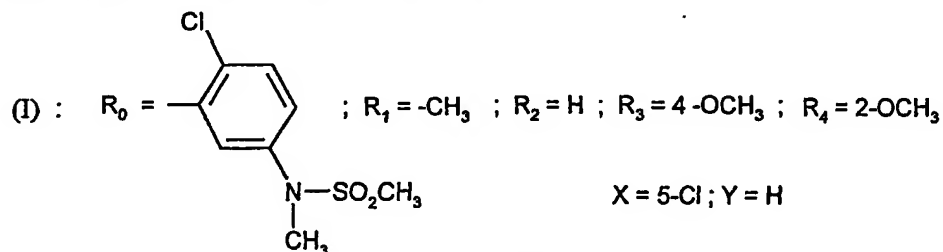


Obtenu selon le procédé de l'EXEMPLE 95 en utilisant deux équivalents de chlorure de méthanesulfonyle ; F = 159°C

10

EXEMPLE 97

***N*-(4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl)-*N*-méthylméthanesulfonamide**



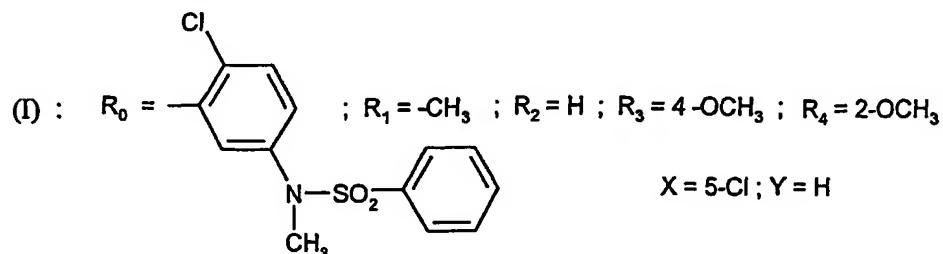
Obtenu selon le mode opératoire de l'EXEMPLE 95 à partir de l'EXEMPLE 68 ; F = 76°C (0,8 H₂O).

15

EXEMPLE 98

***N*-(4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl)-*N*-méthylphénylsulfonamide**

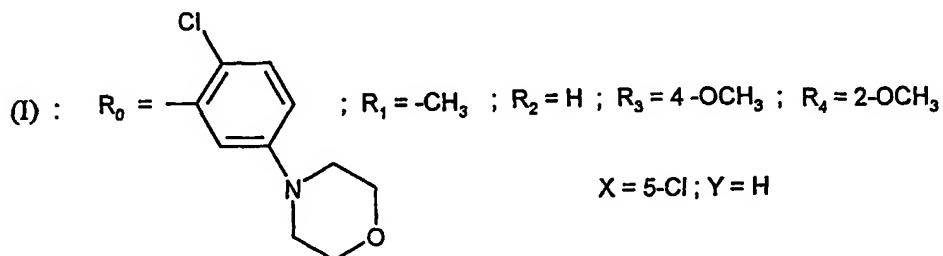
20



Obtenu selon le même mode opératoire que pour l'EXEMPLE 97 ; F = 73°C (0,8 H₂O).

EXEMPLE 99

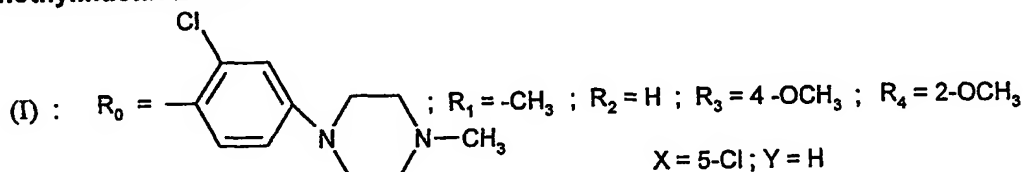
**5-Chloro-3-[2-chloro-5-(4-morpholinyl)phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl
indolin-2-one**



Obtenu selon le même mode opératoire que pour l'EXEMPLE 52 à partir du composé
5 de L'EXEMPLE 43 ; $F = 168^\circ C$.

EXEMPLE 100

**3-Chloro-3-[2-chloro-5-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-
méthylindolin-2-one**

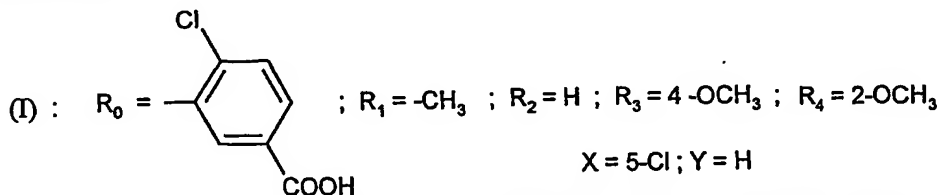


10 Obtenu selon le même mode opératoire que pour l'EXEMPLE 1 à partir du
composé II.9 ; $F = 140^\circ C$ (2HCl, 0,3H₂O)

EXEMPLE 101

Acide 4-chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]

15 benzoïque



A 3,46 g du composé racémique de l'EXEMPLE 41 dans 300ml d'une solution
contenant méthanol/dioxane (v/v), on ajoute 11 ml d'une solution aqueuse de soude
2N et laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant 5 heures à 65°C. Après
refroidissement à température ambiante, on évapore partiellement les solvants sous
20 pression réduite et extrait avec de l'acétate d'éthyle. On acidifie la phase aqueuse à
10°C avec une solution d'acide chlorhydrique 1N et extrait l'acide au dichlorométhane.
On sèche cette dernière phase organique sur sulfate de sodium anhydre et on évapore

les solvants sous pression réduite. On obtient le produit attendu par cristallisation de l'huile dans de l'éther isopropylique ; $F = 186^{\circ}\text{C}$.

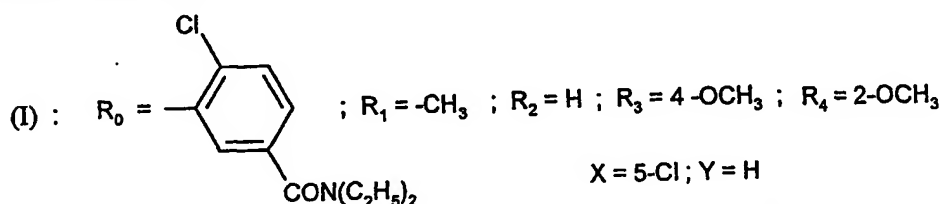
Par chromatographie chirale, dans les conditions de l'EXEMPLE 1, en éluant avec un mélange 2-méthyl-pentane/2-propanol 90/10 et 0,1 % d'acide trifluoroacétique, on isole

- 5 l'énantiomère dextrogyre $[\alpha]_D^{20} = +101,8$ ($C=1$, CH_3OH) $F = 114^{\circ}\text{C}$
et son antipode.

EXEMPLE 102

4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N,N-

- 10 diéthylbenzamide



- A 0,48 g du composé de l'EXEMPLE 101 dans 10 ml de diméthylformamide, on ajoute à 0°C , 0,46 g d'hexafluorophosphate de benzotriazolyl-N-oxytrisdiméthylaminophosphonium, 0,20 ml de diéthylamine et 0,28 ml de triéthylamine. Après 15 heures d'agitation à 20°C , on hydrolyse le mélange réactionnel avec 70 ml d'acide chlorhydrique 0,1N, et
15 extrait avec de l'acétate d'éthyle. On traite la phase organique avec 70 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium et sèche sur sulfate de sodium anhydre. On évapore les solvants sous pression réduite. On obtient le produit attendu par cristallisation dans du *n*-pentane ; $F = 88^{\circ}\text{C}$.

- Le composé de l'EXEMPLE 102 sous forme racémique est purifié par chromatographie
20 sur une colonne ChiralPack® AD de Daicel en éluant avec un mélange 2-méthylpentane/propanol-2 90/10 (v/v). On isole ainsi l'énantiomère dextrogyre : $F = 86^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +100,3^{\circ}$ ($c = 1$, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), et son antipode

De la même manière que pour le mélange racémique on obtient les amides du
TABLEAU 13 :

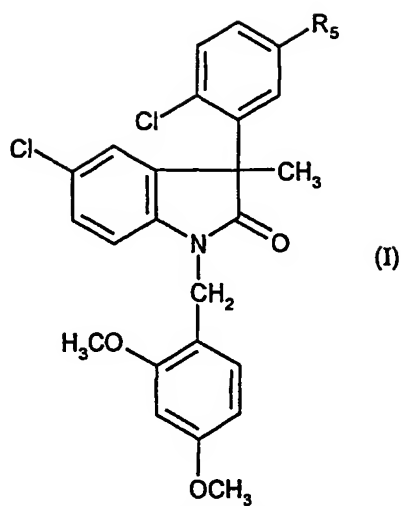


TABLEAU 13

| EXEMPLES | R ₅ | F ; °C |
|----------|---|-----------------------------|
| 103 | | 180 3 H ₂ O |
| 104 | -CONHCH ₂ COOCH ₃ | 98 5 H ₂ O |
| 105 | -CONH(CH ₂) ₃ OCH ₃ | 125 5 H ₂ O |
| 106 | | 99 4 H ₂ O |
| 107 | -CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | 111 1,5 H ₂ O |
| 108 | -CONHCH ₂ C(CH ₃) ₂ | 199 2 H ₂ O |
| 109 | -CON(CH ₃) ₂ | 184 1 H ₂ O |
| 110 | -CONHCH ₃ | 181 3 H ₂ O |
| 111 | -CONH ₂ | 133 1 H ₂ O |

TABLEAU 13 (suite 1)

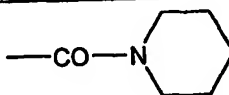
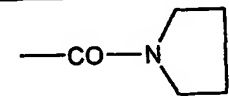
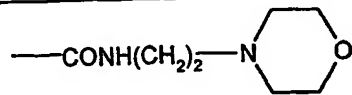
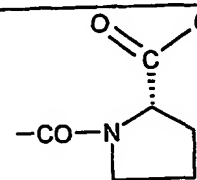
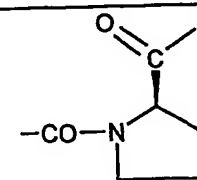
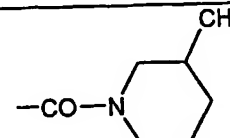
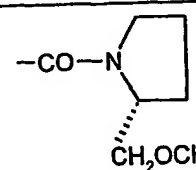
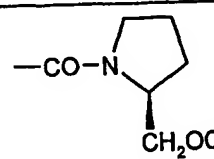
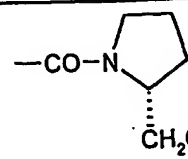
| EXEMPLES | R ₅ | F ; °C |
|----------|---|-----------------------------|
| 112 |  | 154 0,5 H ₂ O |
| 113 |  | 100 0,8 H ₂ O |
| 114 | -CONHCH ₂ CH ₃ | 248 0,5 H ₂ O |
| 115 |  | 128 0,5 H ₂ O |
| 116 |  | 96 0,2 H ₂ O |
| 117 |  | 72 0,5 H ₂ O |
| 118 |  | 98 |
| 119 |  | 98 |
| 120 |  | 87 |
| 121 |  | 122 |

TABLEAU 13 (suite 2)

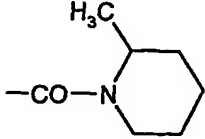
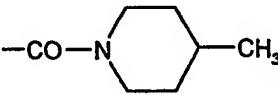
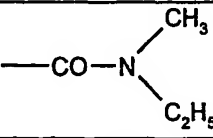
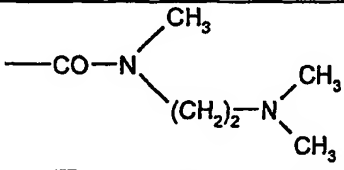
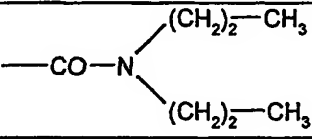
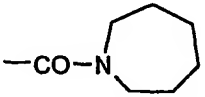
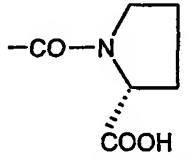
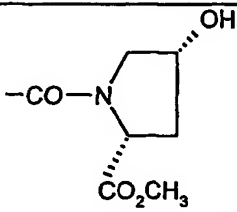
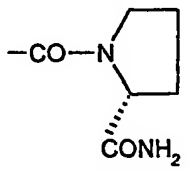
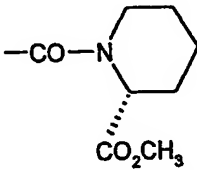
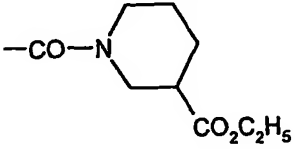
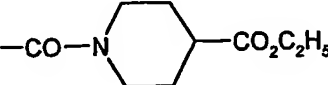
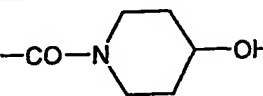
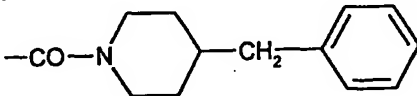
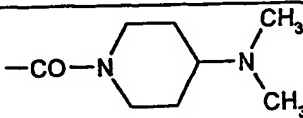
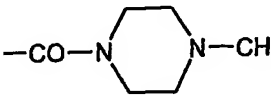
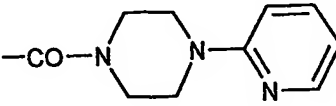
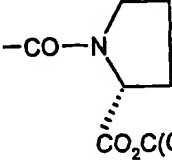
| EXEMPLES | R ₅ | F ; °C |
|----------|---|-----------------------------|
| 122 |  | 124 0,3 H ₂ O |
| 123 |  | 115 |
| 124 |  | 166 |
| 125 |  | 102 1 H ₂ O |
| 126 |  | cire |
| 127 |  | 123 |
| 128 |  | 175 0,4 H ₂ O |
| 129 |  | 110 |
| 130 |  | 138 0,2 H ₂ O |

TABLEAU 13 (suite 3)

| EXEMPLES | R ₅ | F ; °C |
|----------|---|---|
| 131 |  | 116 |
| 132 |  | 114 |
| 133 |  | 118 |
| 134 |  | 142 0,3 H ₂ O |
| 135 |  | 114 0,6 H ₂ O |
| 136 |  | 130 0,5 H ₂ CO ₃ |
| 137 |  | 121 0,4 H ₂ O |
| 138 |  | 127 0,5 H ₂ O |
| 139 |  | 110 |

Le composé racémique de l'EXEMPLE 119 est chromatographié sur une colonne chirale dans les conditions de l'EXEMPLE 102. On obtient l'énantiomère dextrogyre et son antipode ; F = 86°C ; $[\alpha]^{20}_D = +129^\circ$ (c = 1, acétate d'éthyle).

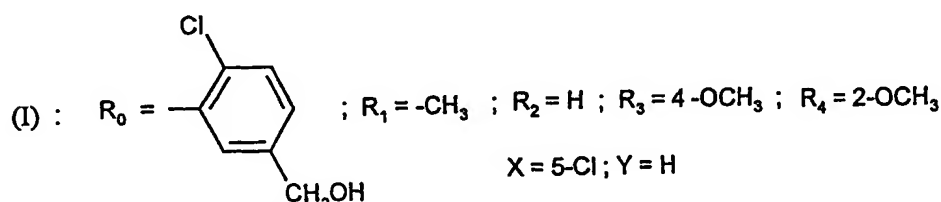
- idem à partir du composé de l'EXEMPLE 134. On obtient l'énantiomère dextrogyre et son antipode ; F = 174°C (H₂O) ; $[\alpha]^{20}_D = +107^\circ$ (c = 1, acétate d'éthyle).

- idem à partir du composé de l'EXEMPLE 131. On obtient l'énantiomère dextrogyre et son antipode ; $F = 91^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +129^{\circ}$ ($c = 1$, acétate d'éthyle).
- idem à partir de l'EXEMPLE 112. On obtient l'énantiomère dextrogyre et son antipode ; $F = 273^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +88,3^{\circ}$ ($c = 1$, acétate d'éthyle).

5

EXEMPLE 140

5-Chloro-3-[2-chloro-5-(hydroxyméthyl)phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one

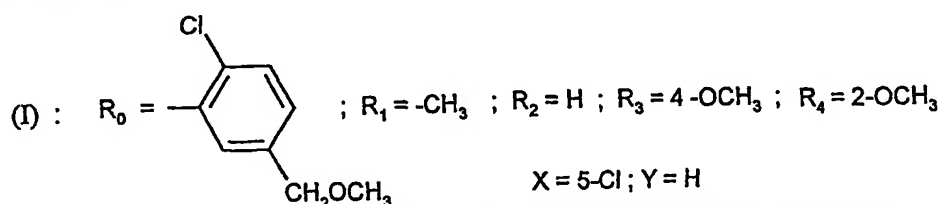


- A 3,3 g du composé racémique de l'EXEMPLE 41 dans 130 ml de dichlorométhane à -
 10 68°C , on ajoute 16,5 ml d'une solution d'hydruure de disobutylaluminium (DIBAL). A -
 30°C , on traite le mélange réactionnel avec 10 ml de méthanol puis avec une solution
 aqueuse de chlorure d'ammonium et extrait avec du dichlorométhane. On filtre sur célite,
 lave la phase organique à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre et évapore les
 solvants sous pression réduite. On obtient le produit attendu après cristallisation dans un
 15 mélange cyclohexane/heptane. ; $F = 97^{\circ}\text{C}$.

On peut également obtenir ce produit par déprotection en milieu acide du composé de
 l'EXEMPLE 40 dans les conditions de l'EXEMPLE 65.

EXEMPLE 141

- 20 **5-Chloro-3-[2-chloro-5-(méthoxyméthyl)phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one**



- A 0,2 g du composé de l'EXEMPLE 140 dans 2 ml de tétrahydrofurane, on ajoute
 0,08 ml d'iodure de méthyle puis, à 0°C , 0,02 g d'hydruure de sodium en suspension à
 60% dans de l'huile. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, on hydrolyse
 25 le mélange réactionnel avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium à 5% et on
 extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur

sulfate de sodium anhydre. On évapore les solvants sous pression réduite. Le produit est obtenu après cristallisation dans du *n*-pentane ; F = 122°C.

De la même manière, on obtient les composés des EXEMPLES 142 à 144 suivants :

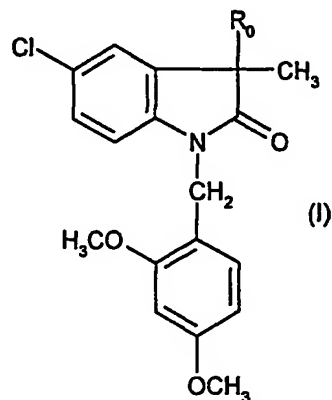
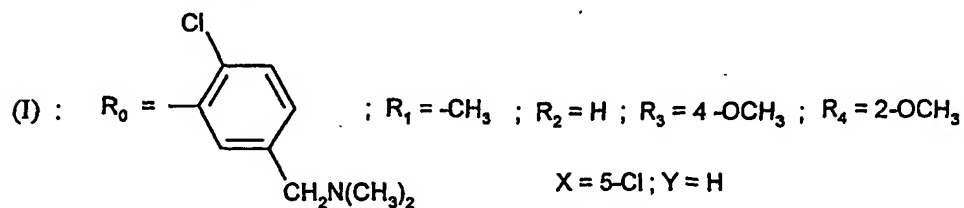


TABLEAU 14

| EXEMPLES | R ₀ | F ; °C |
|----------|----------------|--------|
| 142 | | 114 |
| 143 | | 71 |
| 144 | | 119 |

EXEMPLE 145

5-Chloro-3-{2-chloro-5-[(diméthylamino)méthyl]phényl}-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one



a) Préparation du 4-chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzaldéhyde

A 0,69 g de pyridinium chlorochromate dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute 1 g du composé de l'EXEMPLE 140. Après 1 heure d'agitation à 10°C, on filtre sur célite, évapore les solvants sous pression réduite et purifie le résidu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 90/10 (v/v). Le produit attendu cristallise dans du pentane ; F = 134°C.

b) Le composé de l'EXEMPLE 145 est obtenu par amination réductrice du composé obtenu en a) selon le mode opératoire de l'EXEMPLE 33 ; F = 125°C (0,6 H₂O).

10

De la même manière on obtient les composés des EXEMPLES 146 à 149 suivants :

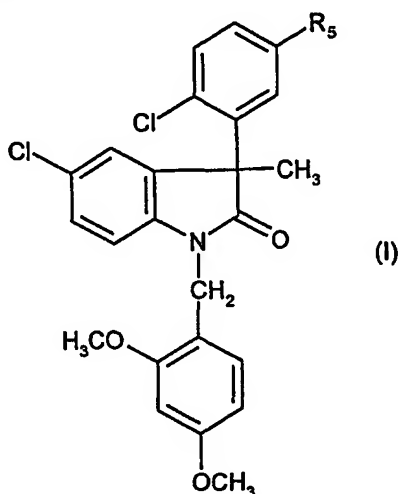


TABLEAU 15

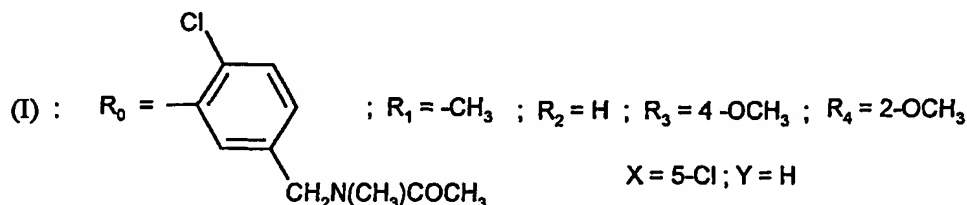
| EXEMPLES | R ₅ | F ; °C sel |
|----------|------------------------------------|--------------------------------------|
| 146 | -CH ₂ NHCH ₃ | 76 H ₂ CO ₃ |
| 147 | | 102 |
| 148 | | 145 |
| 149 | | 106 0,5 H ₂ O |

Le composé racémique de l'EXEMPLE 148 est chromatographié sur une colonne chirale dans des conditions analogues à l'EXEMPLE 102. On obtient l'énantiomère dextrogyre salifié par acide chlorhydrique dans de l'éther éthylique et son antipode ; F = 139°C.

5

EXEMPLE 150

N-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzyl}-N-méthylacétamide

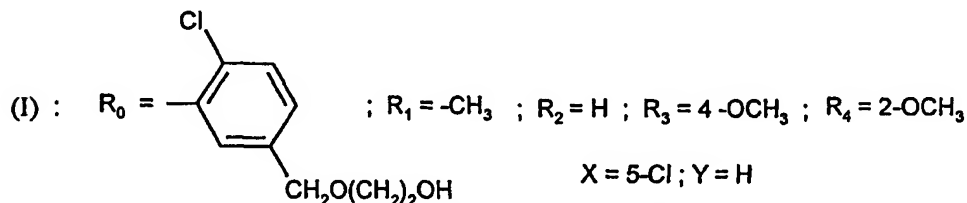


Obtenu selon le même mode opératoire que le composé de l'EXEMPLE 62 à partir de l'EXEMPLE 146 ; F = 81°C (0,6 H₂O).

10

EXEMPLE 151

5-Chloro-3-[2-chloro-5-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]phényl]-1-(2,4diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one



15 a) Préparation du 5-chloro-3-[2-chloro-5-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl) -3-méthylindolin-2-one

A 2,044 g du composé préparé en a) de l'EXEMPLE 145 en solution dans 22 ml de toluène, on ajoute 1 ml d'éthylèneglycol et 16 mg d'acide *p*-toluènesulfonique. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 16 heures dans un réacteur muni d'un système Dean Stark afin d'éliminer l'eau provenant de la réaction. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute 30 ml d'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre et évapore les solvants sous pression réduite pour obtenir le produit attendu directement utilisé dans l'étape suivante.

20 b) A 2,20 g du composé préparé en a), en solution dans 14 ml de dichlorométhane, à 6°C, on ajoute une solution de borohydrure de zinc à 0,29M dans de l'éther diéthylique (préparé selon la méthode décrite dans Chem. Pharm. Bull. 1984, 32(4), 1411-1415), puis 1,2 ml de chlorure de triméthylsilane. Après 2 heures 30 minutes d'agitation à

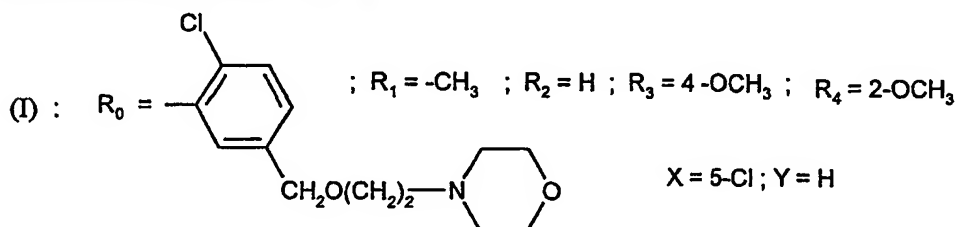
25

température ambiante, on hydrolyse le mélange réactionnel avec 30 ml d'acide chlorhydrique 1N et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre et les solvants sont évaporés sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 99/1 (v/v). Le produit final est obtenu après cristallisation dans du *n*-pentane ; F = 53°C.

Ce produit peut également être obtenu par déprotection en milieu acide du composé de l'EXEMPLE 143 selon T. L. 1977, 3473 ou toute autre méthode décrite dans Protective Groups in O. S. par T. W. Green *et al.* Chez WILEY-INTERSCIENCE (3rd Edition, 1999).

EXEMPLE 152

5-Chloro-3-(2-chloro-5-{[2-(4-morpholinyl)éthoxy]méthyl}phényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one



- 15 a) Préparation du dérivé 5-chloro-3-(2-chloro-5-({2-[(4-méthylphényl)sulfonyl]éthoxy}méthyl)phényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one

A 0,48 g du composé de l'EXEMPLE 151 dans 1,5 ml de tétrahydrofurane à 0°C, on ajoute 0,39 ml de triéthylamine puis 0,27 g de chlorure de *p*-toluènesulfonyle. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, on hydrolyse le mélange réactionnel avec 10 ml d'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, puis avec de l'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre et évapore les solvants sous pression réduite pour obtenir le produit attendu sous forme de pâte que l'on utilise dans l'étape suivante.

- 25 b) A 0,75 g du composé obtenu en a) en solution dans 2 ml d'acétonitrile, on ajoute 0,12 g de carbonate de sodium puis 0,20 ml de morpholine. Après 2 heures à 75°C, on refroidit le mélange réactionnel à température ambiante, hydrolyse avec 20 ml d'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique encore une fois à l'eau, la sèche sur sulfate de sodium anhydre et évapore les solvants sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 20/80 (v/v). On obtient le produit attendu après

chlorhydration avec une solution d'acide chlorhydrique dans de l'éther diéthylique, évaporation et cristallisation du résidu dans du *n*-pentane ; $F = 81^{\circ}\text{C}$ ($0,7 \text{ H}_2\text{O}$, 1 HCl).

De la même manière que pour l'EXEMPLE 102, on obtient les énantiomères du composé de l'EXEMPLE 152 qui sont salifiés avec de l'acide fumarique dans de l'acétone. On isole les fumarates après évaporation de l'acétone et cristallisation dans de l'éther diéthylique :

l'énantiomère dextrogyre : $F = +112^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +76,7$ ($c = 1$, CH_3OH) et son antipode .

De la même manière on obtient les composés racémiques des EXEMPLES 153 à 157 suivants :

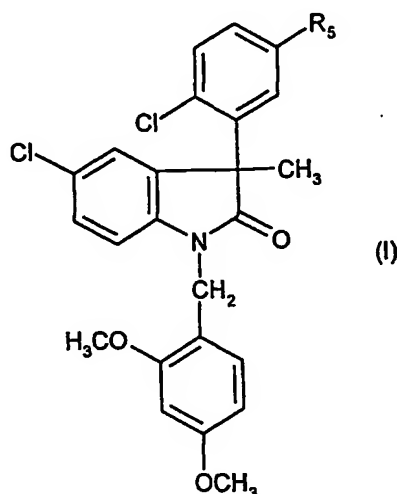
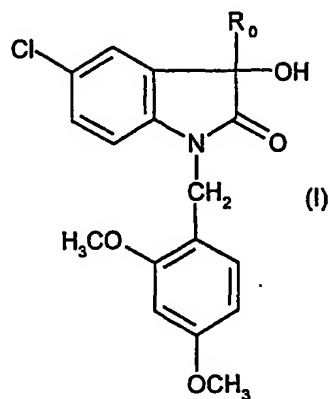


TABLEAU 16

| EXEMPLES | R_5 | $F ; ^{\circ}\text{C}$ sel |
|----------|---|--|
| 153 | $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$ | 98 4 H_2O ; 1 HCl |
| 154 | $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$ | 61 1 H_2O ; 1 HCl |
| 155 | $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$ | 83 0,5 H_2O ; 1 HCl |
| 156 | $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$ | 95 1 H_2O ; 1 HCl |
| 157 | $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | 111 1 HCl , 1,5 H_2O |

Selon le mode opératoire décrit pour l'EXEMPLE 18, on prépare les composés des EXEMPLES 158 à 162 ci après :



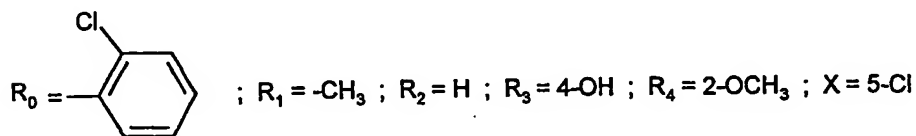
5

TABLEAU 17

| EXEMPLES | R ₀ | F ; °C sel |
|----------|----------------|---------------|
| 158 | | 154 |
| 159 | | 187 |
| 160 | | 153 |
| 161 | | 184 |
| 162 | | 206 |
| 163 | | 172 |

EXEMPLE 164

5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(4-hydroxy-2-méthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one

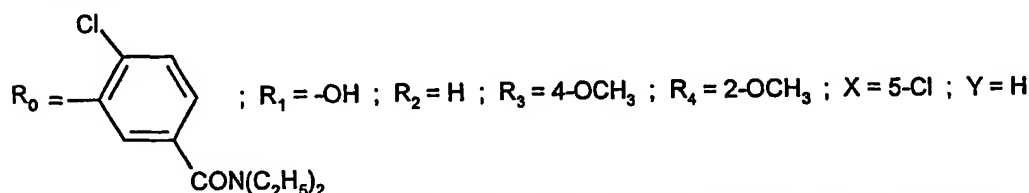


5 Ce composé est déjà décrit dans a) de l'EXEMPLE 63.

F = 200°C.

EXEMPLE 165

4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-hydroxy-2-oxoindolin-3-yl]-N,N-diéthylbenzamide



a) Acide 4-chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-hydroxy-2-oxoindolin-3-yl] benzoïque.

A partir du composé de l'EXEMPLE 20 et dans les conditions décrites dans

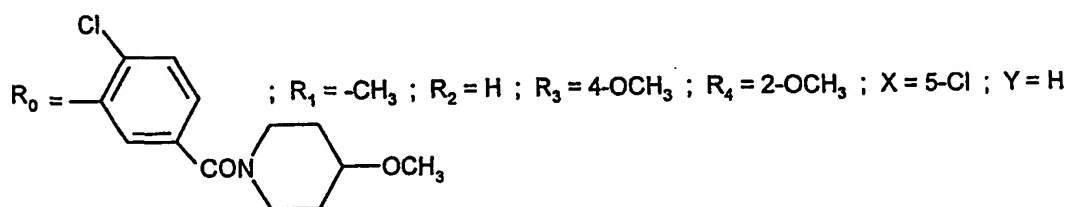
15 l'EXEMPLE 101, on isole un solide que l'on engage dans l'étape suivante ;

F = 200°C

b) En traitant l'acide précédant dans les conditions de l'EXEMPLE 102 on obtient le composé attendu ; F = 244°C.

EXEMPLE 166

1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-4-méthoxypipéridine



a) 4-méthoxypipéridine :

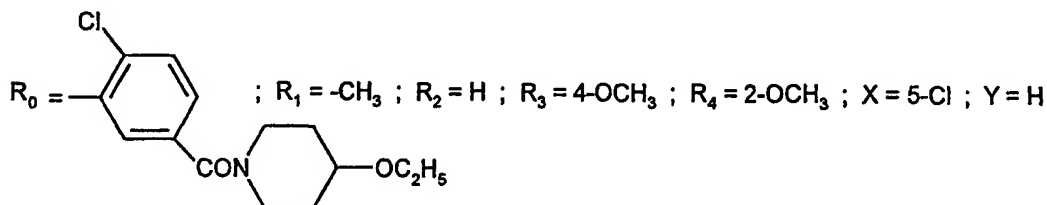
25 A 11 g de 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-hydroxypipéridine, préparée selon J. Med. Chem., 1998, 41, 25, 4983-4994, dilué dans 400 ml de dichlorométhane et 22,2 ml de 2,6-diterbutylpyridine, vers -20°C, on ajoute lentement 21,8 ml de trifluorométhane

- sulfonate de méthyle. Après 16 heures à 20°C on hydrolyse avec de l'acide chlorhydrique 0,5 N et extrait au dichlorométhane. On isole la phase organique sur sulfate de sodium, évapore le solvant sous pression réduite et purifie le résidu sur une colonne de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/cyclohexane 60/40. L'huile obtenue est engagée dans l'étape de déprotection suivante en présence de 50 ml d'une solution de chlorure d'hydrogène 2M dans de l'acétate d'éthyle. Après deux heures à 20°C, on évapore sous pression réduite, on triture le résidu avec de l'éther éthylique, filtre le solide blanc que l'on sèche sous pression réduite vers 50°C pendant trois heures. On obtient le chlorhydrate du composé attendu ; F = 135°C.
- b) En traitant l'énantiomère dextrogyre du composé de l'EXEMPLE 101 avec l'amine décrite en a) dans des conditions analogues à l'EXEMPLE 102, on isole le produit attendu cristallisé dans de l'éther isopropylique ; F = 92°C (1H₂O) ; $[\alpha]^{20}_D = + 93,3^\circ$ (c = 1, acétate d'éthyle).

15

EXEMPLE 167

1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl] 4-éthoxypipéridine

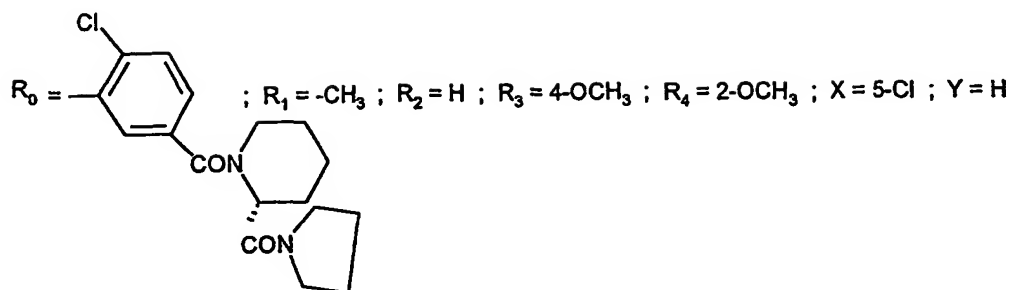


- a) **4-éthoxypipéridine** :
Dans les conditions de l'EXEMPLE 166 a), en utilisant du trifluorométhane sulfonate d'éthyle, on isole le chlorhydrate de l'amine attendue ; F = 148°C
- b) L'EXEMPLE 167 est obtenu comme pour l'EXEMPLE 166 b), en utilisant l'amine ci-dessus ; F = 108°C (1H₂O)
- $[\alpha]^{20}_D = + 100,1^\circ$ (c = 1, acétate d'éthyle).

25

EXEMPLE 168

1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-(R)-2-pyrrolidinocarbonylpipéridine



a) (R)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-1-(terbutoxycarbonyl)-pipéridine

A partir d'acide 1-terbutoxycarbonyl-(R)-2-pipéridine carboxylique et de pyrrolidine, dans des conditions analogues à l'EXEMPLE 102, on obtient le produit attendu après purification sur une colonne de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 98/2 ; F = 105°C.

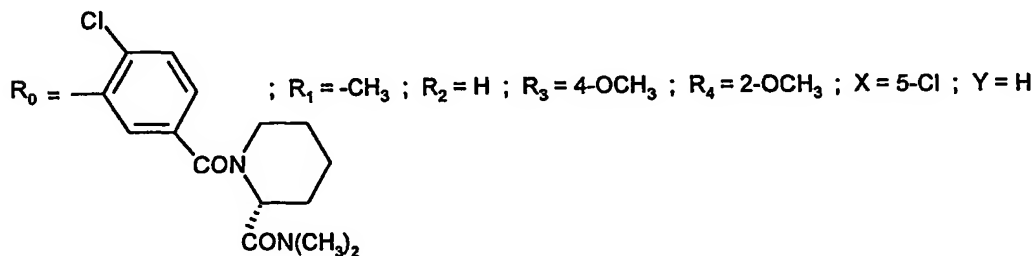
b) (R)-2-(pyrrolidinocarbonyl)-pipéridine, chlorhydrate

Déprotection du composé précédent dans les conditions décrites dans l'EXEMPLE 166 a) ; F = 258°C.

c) L'EXEMPLE 168 est obtenu avec l'amine précédente et comme pour l'EXEMPLE 166 b), on obtient le produit attendu cristallisé dans de l'éther isopropylique ; F = 114°C (0,5H₂O).

EXEMPLE 169

1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-(R)-2-N,N-diméthylaminocarbonylpipéridine



a) N,N-diméthyl-1-terbutoxycarbonyl-(R)-2-pipéridine carboxamide :

Obtenu comme pour l'EXEMPLE 168 a) ; F = 76°C

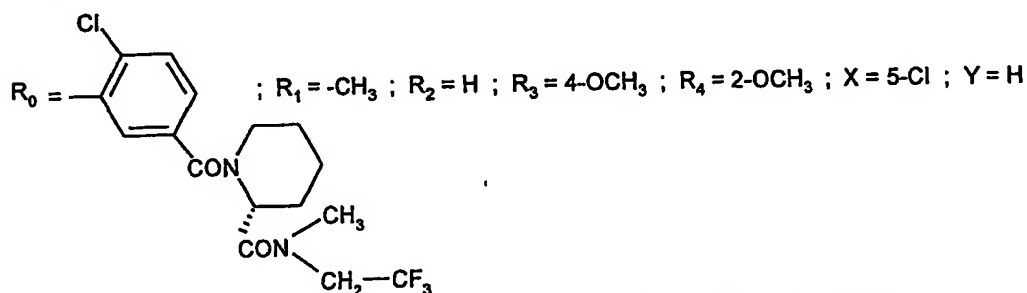
b) N,N-diméthyl-(R)-2-pipéridine carboxamide/chlorhydrate :

Obtenu comme pour l'EXEMPLE 168 b) ; F = 194,4°C.

c) L'EXEMPLE 169 est obtenu avec l'amine précédente et comme pour l'EXEMPLE 166 b) , on obtient le produit attendu qui cristallise dans l'éther isopropylique ; F = 123°C (1H₂O).

EXAMPLE 170

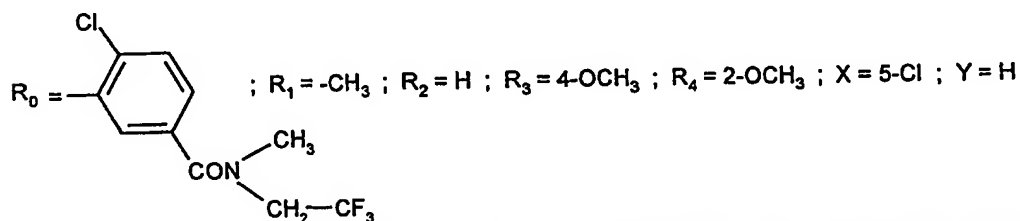
1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-(R)-2-(N-méthyl-N-2,2,2-trifluoroéthylaminocarbonyl)pipéridine



- 5 a) *N*-méthyl-*N*-2,2,2-trifluoroéthyl-1-terbutoxycarbonyl-(*R*)-2-pipéridine-
carboxamide :
Obtenu comme pour l'EXEMPLE 169 a) avec le chlorhydrate de la *N*-méthyl-2,2,2-
trifluoroéthylamine (*F* = 185°C) préparée selon J.O.C., 1959, 24, 1256 ; *F* = 93°C.
- 10 b) L'EXEMPLE 170 est obtenu en déprotégeant l'amine comme pour l'EXEMPLE 169
b), le chlorhydrate hygroscopique obtenu est engagé avec l'énantiomère dextrogyre
du composé de l'EXEMPLE 101 dans des conditions analogues à l'EXEMPLE 102.
On isole le produit attendu cristallisé dans du pentane ; *F* = 99°C
[α]_D²⁰ = + 103,6° (*c* = 1, acétate d'éthyle).

15 **EXAMPLE 171**

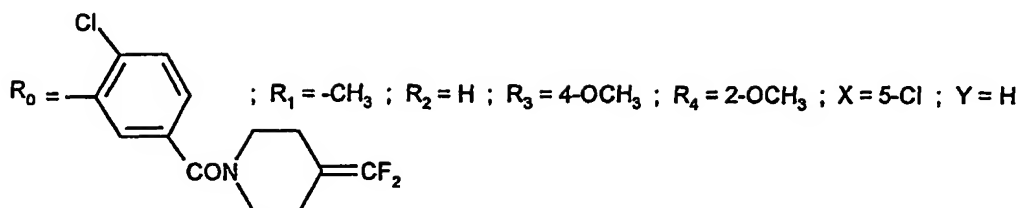
4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-méthyl-N-(2,2,2-trifluoroéthyl)benzamide



- Obtenu selon l'EXEMPLE 166 b) avec le chlorhydrate de la N-méthyl-2,2,2-
20 trifluoroéthylamine cité en a) de l'EXEMPLE 170 ; F = 89°C
[α]_D²⁰ = + 83,4° (c = 1, acétate d'éthyle).

EXAMPLE 172

25 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-4-difluorométhylidènepipéridine



a) 4-difluorométhylidène-pipéridine, chlorhydrate :

Obtenu par déméthylation du composé *N*-méthyl correspondant, décrit dans Tetrahedron, 1980, 36, 3241, par action d' α -chloroéthylchloroformate selon J.O.C.

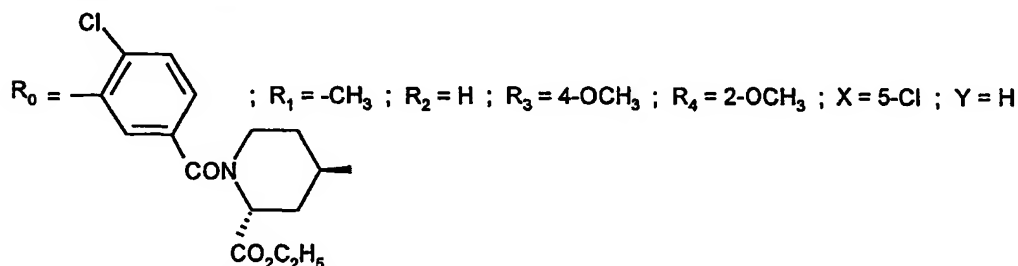
1984, 49, 2081-2082 ; F = 211,5°C.

b) L'EXEMPLE 172 est préparé selon l'EXEMPLE 166 b) avec l'amine préparée en a).

On isole le produit attendu par cristallisation dans le pentane. F = 119°C.

EXEMPLE 173

10 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-(R)-2-éthoxycarbonyl-(R)-4-méthylpipéridine

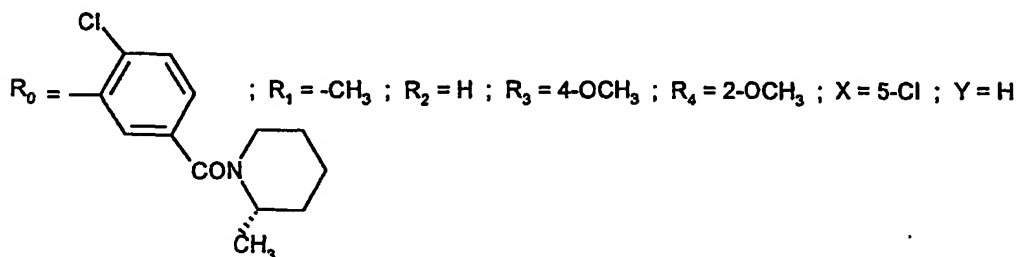


Obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec la (R)-4-méthyl-(R)-2-pipéridine carboxylate d'éthyle décrite dans J. Med. Chem. 37, 1994, 23, 3889-3901. On isole le produit

15 attendu cristallisé dans du pentane ; F = 106°C.

EXEMPLE 174

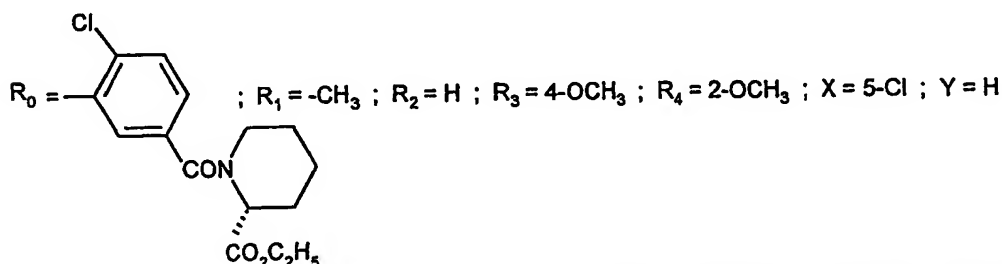
1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-(S)-2-méthylpipéridine



Obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec la (S)-2-méthylpipéridine décrite dans Tetrahedron Asymetry 8, 1997, 8, 1275-1278. F = 102°C (0,5H₂O).

EXEMPLE 175

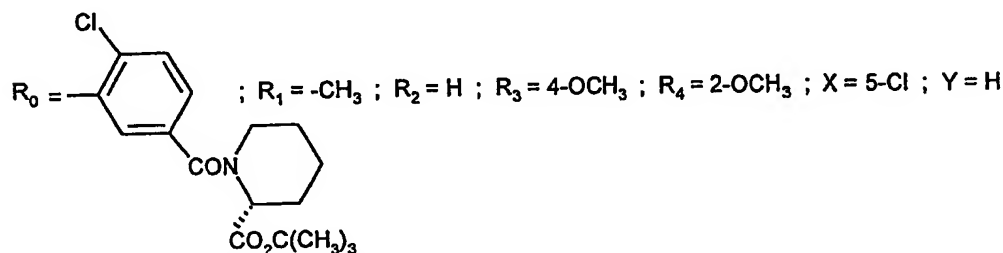
1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-(R)-2-éthoxycarbonylpipéridine



- 5 Obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec la (R)-2-pipéridine-carboxylate d'éthyle décrite dans J. Med. Chem. 42, 1999, 22, 4584-4603. F = 113°C.

EXEMPLE 176

1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-(R)-2-terbutyloxycarbonylpipéridine



a) (R)-2-pipéridine-carboxylate de *tert*-butyle :

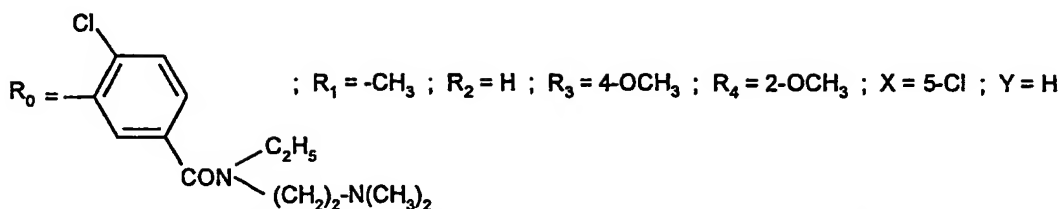
- Dans un autoclave, on place le mélange de 0,5 g de (R)-homoproline, 22 ml de dioxanne, 2,2 ml d'acide sulfurique concentré puis environ 20 ml d'isobutylène condensé à basse température. Après vingt-quatre heures d'agitation à température ambiante on verse le milieu refroidit vers -10°C sur 150 ml d'une solution aqueuse de carbonate de potassium puis on extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées sur NO_2SO_4 , évaporées à sec. Le résidu est distillé sous pression réduite. Eb = 46°C sous 30 Pa.

- 20 b) L'EXEMPLE 176 est obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec l'amine préparée en a). Le produit attendu est cristallisé dans du pentane. F = 202,2°C.

EXEMPLE 177

4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]N-éthyl-N-(2-diméthylaminoéthyl)benzamide, chlorhydrate

25

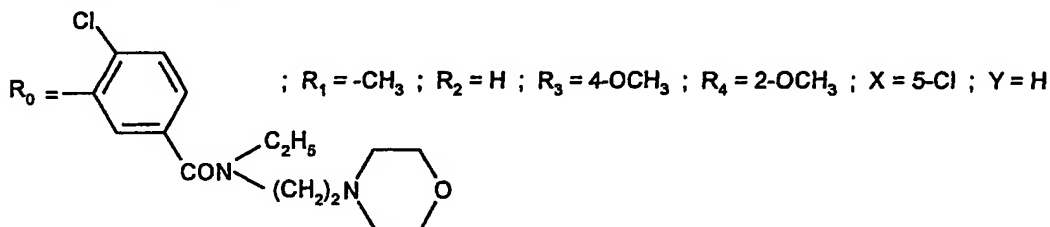


Obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec la *N*-éthyl-2-diméthylaminoéthylamine décrite dans J.A.C.S., 1963, 2256-2266. On isole le chlorhydrate du composé attendu dans de l'éther éthylique. F = 171,5°C (1H₂O)

5 $[\alpha]_D^{20} = +99^\circ$ (C = 1, méthanol).

EXEMPLE 178

4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-(2-morpholinoéthyl)benzamide

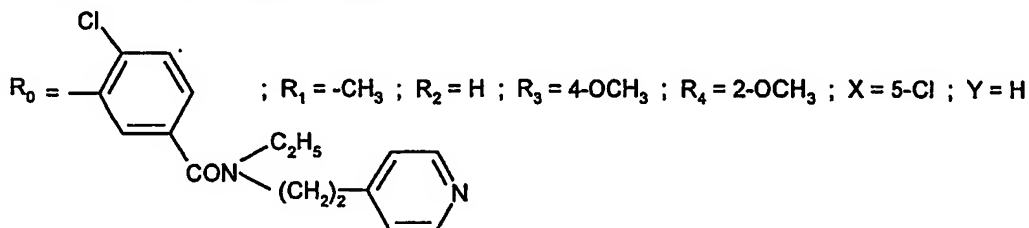


10

Obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec la *N*-éthyl-2-morpholino-éthylamine décrite dans Chem. Pharm. Bull. 45, 1997, 6, 996-1007. F = 143°C (O,5H₂O).

EXEMPLE 179

15 **4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-[2-(pyridin-4-yl)éthyl]benzamide**

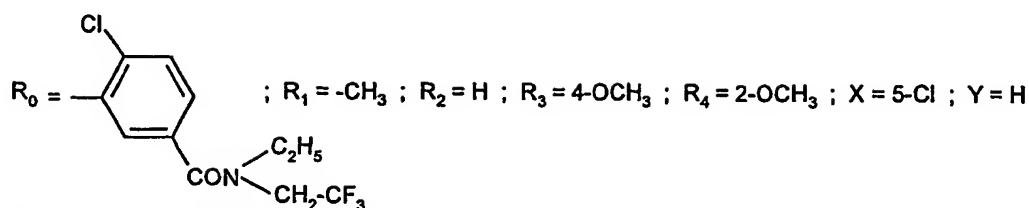


20

Obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec la *N*-éthyl-2-(pyridin-4-yl)-éthylamine décrite dans J.A.C.S., 1956, 78, 4441. On isole le chlorhydrate du produit attendu dans de l'éther éthylique. F = 185°C (1,5 H₂O)

EXEMPLE 180

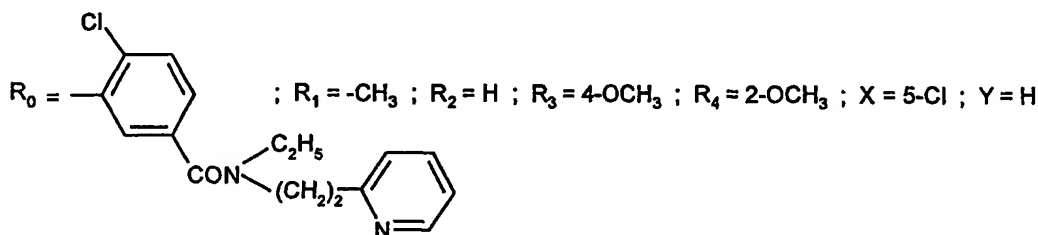
4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-(2,2,2-trifluoroéthyl)benzamide



Obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec la *N*-éthyl-2,2,2-trifluoroéthylamine décrite dans J.A.C.S. 113, 1991, 4, 1288-1294. F = 80°C (0,5 H₂O)

5 EXEMPLE 181

4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-[2-(pyridin-2-yl)éthyl]benzamide, chlorhydrate

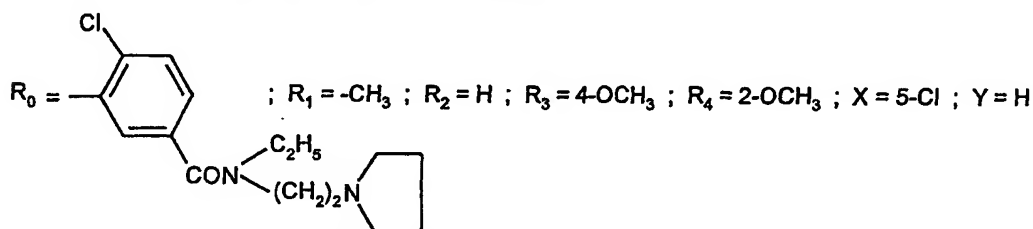


- 10 Obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec la *N*-éthyl-2-(pyridin-2-yl)éthylamine décrite dans J.A.C.S., 1955, 5434.

On isole le chlorhydrate du produit attendu dans de l'éther éthylique. F = 202°C (1H₂O)

EXEMPLE 182

- 15 **4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-(2-pyrrolidinoéthyl)benzamide, chlorhydrate**

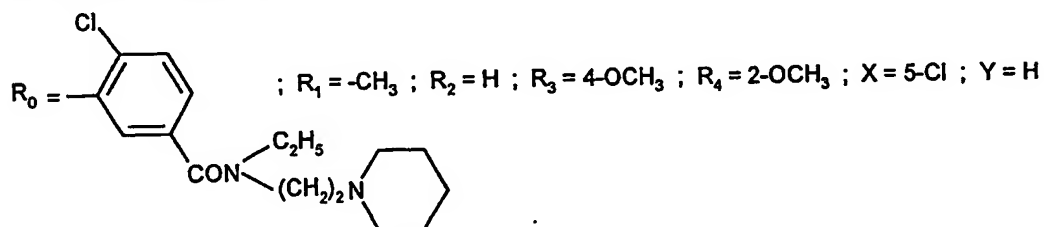


Obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec la *N*-éthyl-2-pyrrolidinoéthylamine décrite dans J. Med. Chem., 35, 1992, 1, 38-47. On isole le chlorhydrate du produit obtenu

- 20 dans de l'éther éthylique. F = 109°C (1,5 H₂O)

EXEMPLE 183

4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-(2-pipéridinoéthyl)benzamide, chlorhydrate



- 5 Obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec la N-éthyl-2-pipéridinoéthylamine décrite dans Chem. Pharm. Bull., 1997, 45, 6, 996-1007.

EXEMPLES 184 à 198

Dans les conditions b) de l'EXEMPLE 166 et avec des amines commerciales on obtient

- 10 les EXEMPLES 184 à 198 suivants :

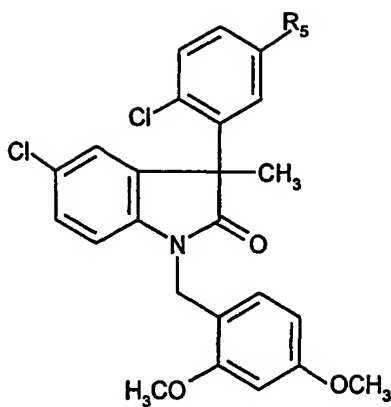


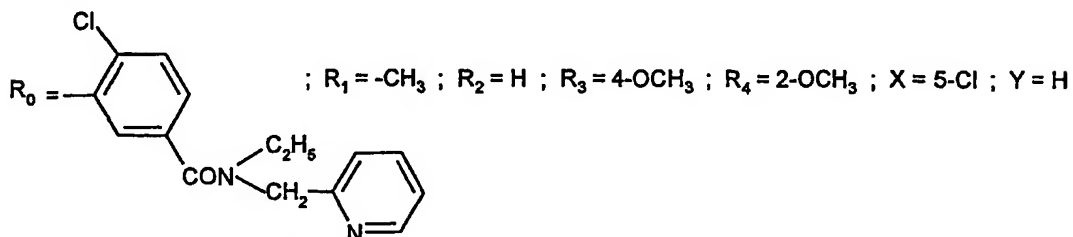
TABLEAU 18

| EXEMPLES | R ₅ | F ; °C | [α] ²⁰ _D |
|----------|----------------|--|--------------------------------|
| 184 | | 86,3 | |
| 185 | | 111,7 | |
| 186 | | 80,5 0,5 H ₂ O | |
| 187 | | 102,8 | |
| 188 | | 193,7 0,5 H ₂ O 1 HCl | + 96,8 (c = 1, méthanol) |
| 189 | | 119,5 H ₂ O | |
| 190 | | 112 0,5 H ₂ O | |

TABLEAU 18 (suite 1)

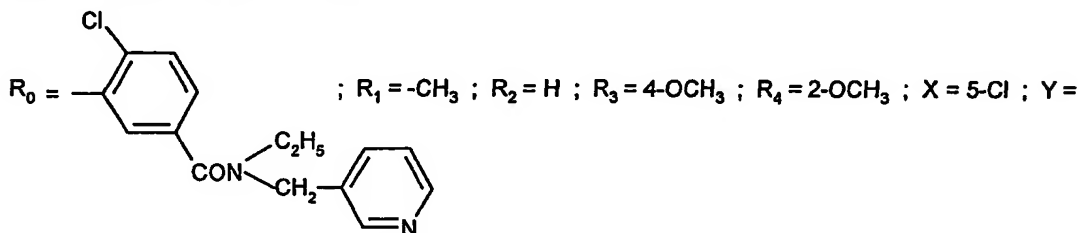
| EXEMPLES | R ₅ | F ; °C | [α] ²⁰ _D |
|----------|----------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| 191 | | 130 1,5 H ₂ O | |
| 192 | | 129,8 | + 114° (C = 1, acétate d'éthyle) |
| 193 | | 131 | |
| 194 | | 124 2H ₂ O | |
| 195 | | 199,4 1,5 H ₂ O | |
| 196 | | 109 0,5 H ₂ O | |
| 197 | | 104 0,5 H ₂ O | |
| 198 | | 101 0,5 H ₂ O | |
| 199 | | 188 1 HCl | |

Le composé de l'EXEMPLE 199 est obtenu en traitant le composé de l'EXEMPLE 191 par une solution d'acide chlorhydrique dans de l'acétate d'éthyle, on isole le chlorhydrate après évaporation du solvant et reprise du résidu par du pentane.

EXEMPLE 200**4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-(2-pyridylméthyl)benzamide****5 a) N-éthyl-2-pyridylméthylamine :**

On ajoute 5 g de 2-pyridylcarboxaldéhyde au mélange de 3,8 g de chlorhydrate d'éthylamine, 60 ml de toluène, 110 ml d'éthanol et 13,2 ml de tri-éthylamine. Après 30 secondes d'agitation à 20°C on ajoute 25 g de tamis moléculaire 4 Å et maintient sous agitation à 20°C. On filtre l'insoluble, lave abondamment au dichlorométhane, évapore à sec et on reprend le résidu avec 50 ml de méthanol. A cette solution, vers 0°C, on ajoute 1,8 g de borohydrure de sodium. Après seize heures vers 20°C, on évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec du dichlorométhane. On lave la phase organique à la soude 1N puis avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite puis distille le résidu. Eb. = 64°C sous 180 Pa.

b) L'EXEMPLE 200 est obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec l'amine préparée en a). F = 89°C (0,5 H₂O)

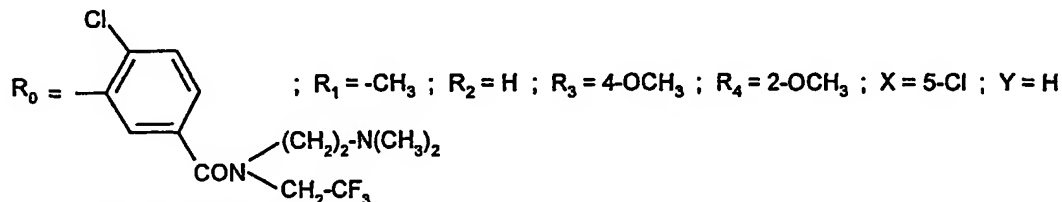
EXEMPLE 201**20 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-(3-pyridylméthyl)benzamide****a) N-éthyl-3-pyridylméthylamine :**

Obtenu de la même manière que dans l'EXEMPLE 200 a) à partir de la 3-pyridine carboxaldéhyde. Eb. = 77°C sous 530 Pa

b) L'EXEMPLE 201 est obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec l'amine préparée en a). F = 95,5°C (0,5 H₂O).

EXEMPLE 202

4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-(2-diméthylaminoéthyl)-N-(2,2,2-trifluoroéthyl)benzamide, chlorhydrate



5 a) **N-(2-diméthylaminoéthyl)trifluoroacétamide :**

A la solution de 6 g de 2-diméthylaminoéthylamine dans 150 ml de dichlorométhane et 23,9 ml de triéthylamine, on ajoute vers 0°C, 11,5 ml d'anhydride trifluoroacétique. A 20°C, on ajoute 50 ml d'une solution diluée de bicarbonate de sodium, on décante, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on évapore le solvant et distille le résidu sous pression réduite. Eb. = 94°C sous 1975 Pa.

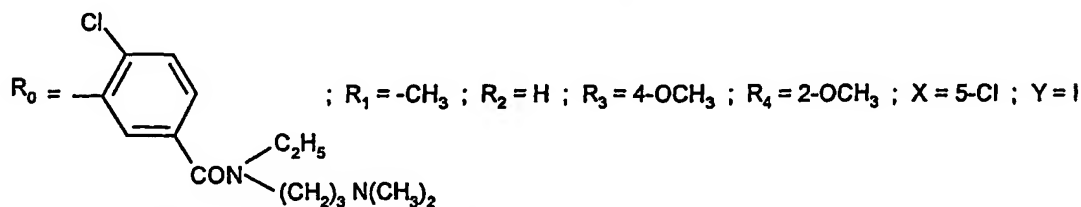
b) **N-2,2,2-trifluoroéthyl-2-diméthylaminoéthylamine :**

A 2,78 g d'hydrure de lithium aluminium dans 50 ml d'éther éthylique vers 0°C on ajoute la solution de 5 g d'amide préparé en a) dans 250 ml d'éther. Après une nuit d'agitation à 22°C on ajoute 20 ml d'une solution aqueuse saturée de sulfate de sodium, on filtre sur célite, on lave la célite avec 3 fois 100 ml d'éther, on évapore partiellement les filtrats réunis puis traite par une solution d'acide chlorhydrique dans de l'acétate d'éthyle. On filtre le chlorhydrate du produit attendu. F = 232,6°C.

c) L'EXEMPLE 202 est obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec l'amine préparée en b) puis salification par une solution d'acide chlorhydrique dans de l'éther éthylique. F = 201,5°C (2H₂O).

EXEMPLE 203

4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylbenzamide, chlorhydrate



a) **N-(3-diméthylaminopropyl)-acétamide :**

Obtenu de la même manière que dans a) de l'EXEMPLE 202 avec de l'anhydride acétique et la 3-diméthylaminopropylamine. Eb. = 91°C sous 84 Pa.

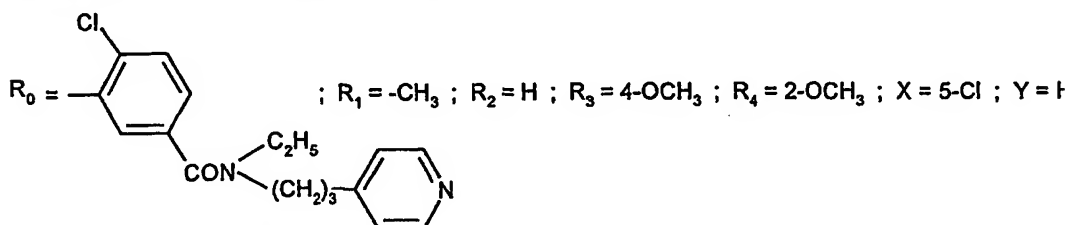
b) *N*-éthyl-3-diméthylaminopropylamine :

Obtenu dans des conditions analogues à b) de l'EXEMPLE 202, dans du tétrahydrofurane au reflux. Eb. = 75°C sous 45 Pa.

- c) L'EXEMPLE 203 est obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec l'amine préparée en b). On isole le chlorhydrate par traitement avec de l'acide chlorhydrique dans de l'éther éthylique. F = 222°C.

EXEMPLE 204

4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-[3-(pyridin-4-yl)propyl]benzamide, chlorhydrate

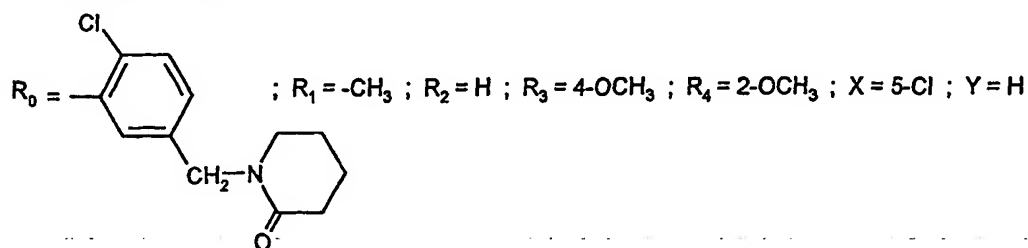
a) *N*-éthyl-3-(pyridin-4-yl)propylamine :

- A partir de 3-(pyridin-4-yl)propionaldéhyde décrit dans J. Organometallic Chem. ; 599 ; 2 ; 2000 ; 298-303 et de chlorhydrate d'éthylamine, on obtient de façon analogue à a) de l'EXEMPLE 200, et après purification sur une colonne de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 90/10 une huile que l'on engage dans l'étape suivante.

- b) L'EXEMPLE 204 est obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec l'amine préparée en a). On isole le produit attendu après purification sur une colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol, 97/3, et chlorhydratation par une solution d'acide chlorhydrique dans de l'éther. F = 207°C.

EXEMPLE 205

5-chloro-3-[2-chloro-5-(2-oxopipéridinométhyl)phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one

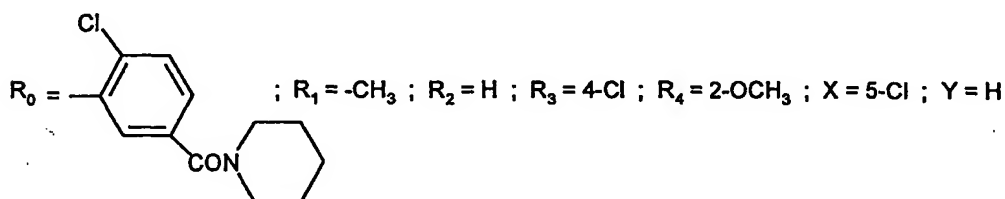


A la solution de 90 mg de chlorhydrate de 5-amino pentanoate de méthyle dans 3 ml

de toluène, 2 ml d'éthanol et 150 ml de triéthylamine, vers 0°C, on ajoute 250 mg de l'aldéhyde préparé en a) de l'EXEMPLE 145. Quinze minutes après, on ajoute 1,9 g de tamis moléculaire 4 Å. Après trois heures vers 20°C, on filtre l'insoluble qui est lavé abondamment au dichlorométhane, on évapore les solvants du filtrat sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise par 4,1 ml de méthanol, à 0°C on ajoute 20,1 mg de borohydrure de sodium. Après seize heures d'agitation vers 20°C, on évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu au dichlorométhane, on lave avec une solution aqueuse de soude 0,5N puis avec une solution aqueuse diluée de chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur une colonne de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol, 98/2. Le produit attendu est cristallisé dans du pentane. F = 72°C.

EXEMPLE 206

15 **1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(4-chloro-2-méthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]pipéridine**



a) **4-Chloro-3-[5-chloro-1-(4-chloro-2-méthoxybenzyl)-3-hydroxy-2-oxo-indolin-3-yl]benzoate de méthyle :**

20 A partir du composé IV.2 et selon le mode opératoire décrit dans l'EXEMPLE 20, on obtient le produit attendu après chromatographie sur une colonne de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/dichlorométhane, 50/50. F = 205°C

b) **4-Chloro-3-[3,5-dichloro-1-(4-chloro-2-méthoxybenzyl)-2-oxo-indolin-3-yl]benzoate de méthyle :**

25 Obtenu selon a) de la PREPARATION 13 à partir du composé décrit en a)

c) **4-Chloro-3-[5-chloro-1-(4-chloro-1-(4-chloro-2-méthoxybenzyl)-3-H-2-oxo-indolin-3-yl]benzoate de méthyle ; composé III.9 :**

Obtenu selon b) de la PREPARATION 13 à partir du composé décrit en b) ; F = 126°C.

30 d) **4-Chloro-3-[5-chloro-1-(4-chloro-2-méthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxo-indolin-3-yl]benzoate de méthyle :**

Obtenu selon le mode opératoire décrit dans l'EXEMPLE 37 à partir du composé III.9 ; F = 158°C.

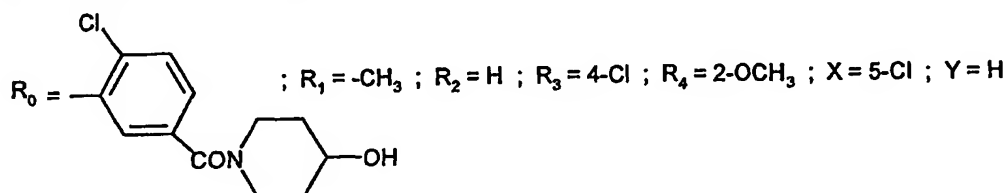
e) Acide 4-chloro-3-[5-chloro-1-(4-chloro-2-méthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoïque :

5 Obtenu selon le mélange opérationnel décrit dans l'EXEMPLE 101 à partir du composé obtenu en d) ; F = 199°C

f) L'EXEMPLE 206 est obtenu de la même manière que pour l'EXEMPLE 112 à partir de l'acide obtenu en e) ; F = 86°C.

10 EXEMPLE 207

1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(4-chloro-2-méthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-4-hydroxypipéridine

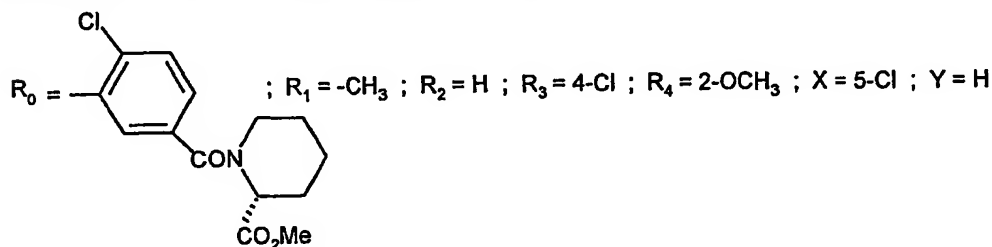


Obtenu de la même manière que pour l'EXEMPLE 134 à partir de l'acide préparé en e)

15 de l'EXEMPLE 206. F = 129°C (1H₂O).

EXEMPLE 208

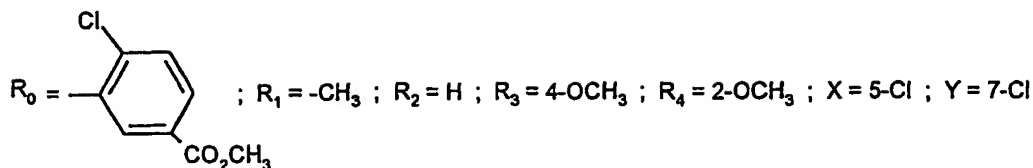
1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(4-chloro-2-méthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-(R)-2-méthoxycarbonylpipéridine



20 Obtenu de la même manière que pour l'EXEMPLE 131 à partir de l'acide préparé en e) de l'EXEMPLE 206. F = 101°C.

EXEMPLE 209

25 4-Chloro-3[5,7-dichloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoate de méthyle



a) **4-Chloro-3-[5,7-dichloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)3-hydroxy-2-oxoindolin-3-yl]benzoate de méthyle :**

A partir du composé *IV.3* et selon le mode opératoire décrit dans l'EXEMPLE 20, on isole de produit obtenu ; $F = 225^\circ C$.

b) **4-Chloro-3-[1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3,5,7-trichloro-2-oxoindolin-3-yl]benzoate de méthyle :**

Obtenu selon a) de la PREPARATION 13 à partir du produit décrit en a)

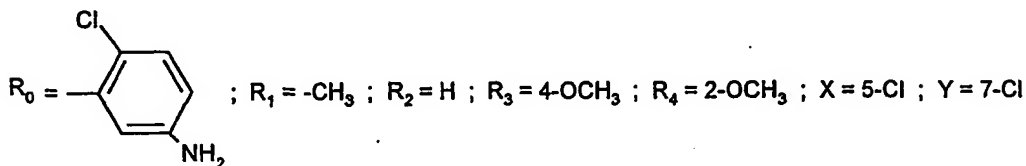
c) **4-Chloro-3-[5,7-dichloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-H-2-oxoindolin-3-yl]benzoate de méthyle ; composé *III.10* :**

Obtenu selon b) de la PREPARATION 13 à partir du produit décrit en b). $F = 173^\circ C$.

d) L'EXEMPLE 209 est obtenu selon le mode opératoire décrit dans l'EXEMPLE 37 à partir du produit composé *III.10* ; $F = 166^\circ C$.

EXEMPLE 210

3-(5-Amino-2-chlorophényl)-5,7-dichloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one



a) **3-(2-Chloro-5-amino-phényl)-5,7-dichloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-hydroxy-indolin-2-one :**

Obtenu à partir du composé *IV.3* et selon le mode opératoire décrit dans l'EXEMPLE 21. $F = 124^\circ C$.

b) **3-(2-Chloro-5-aminophényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3,5,7-trichloroindolin-2-one :**

Obtenu selon a) de la PREPARATION 13 à partir du produit décrit en a).

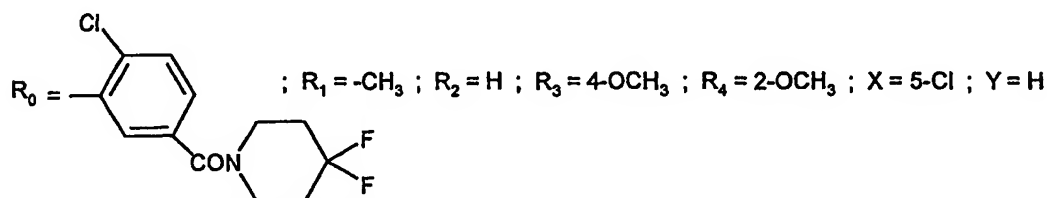
c) **3-(2-Chloro-5-aminophényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-2,7-dichloro-3-H-indolin-2-one ; composé *III.11* :**

Obtenu selon b) de la PREPARATION 13 à partir du produit décrit en b). $F = 118^\circ C$.

d) L'EXEMPLE 210 est obtenu selon le mode opératoire décrit dans l'EXEMPLE 37 à partir du produit ; composé *III.11* ; $F = 112^\circ C$.

EXEMPLE 211

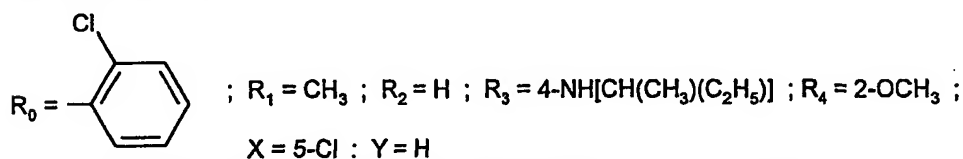
1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-benzoyl]-4,4-difluoropipéridine



- 5 Obtenu selon b) de l'EXEMPLE 166 avec la 4,4-difluoropipéridine décrite dans Chem. Pharm. Bull., 1993, 41, 11, 1971-1986.
 $F = 98,5^\circ C$ (0,5 H_2O)

EXEMPLE 212

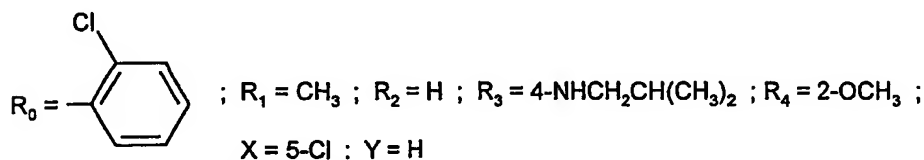
- 10 **5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-[4-(2-butylamino)-2-méthoxybenzyl]-3-méthylindolin-2-one**



Obtenu dans des conditions analogues à l'EXEMPLE 56. $F = 158^\circ C$

- 15 **EXEMPLE 213**

5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(4-isobutylamino-2-méthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one

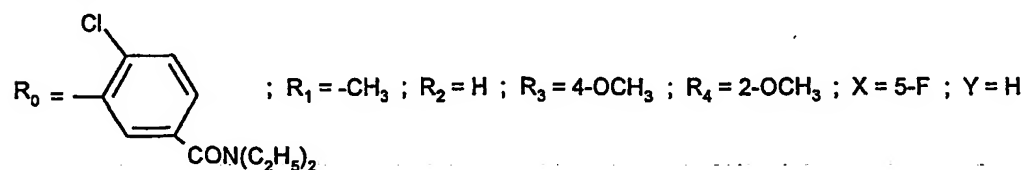


Obtenu dans des conditions analogues à l'EXEMPLE 55. $F = 136^\circ C$

20

EXEMPLE 214

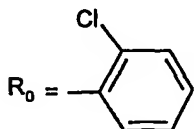
4-Chloro-3-[5-fluoro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N,N-diéthylbenzamide



- a) **4-Chloro-3-[1-(2,4-diméthoxybenzyl)-5-fluoro-3-hydroxy-2-oxoindolin-3-yl]benzoate de méthyle :**
A partir du composé IV.4 et selon le mode opératoire décrit dans l'EXEMPLE 20, on isole le produit attendu ; F = 188°C.
- 5 b) **4-Chloro-3-[3-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-5-fluoro-2-oxoindolin-3-yl]benzoate de méthyle :**
Obtenu selon a) de la préparation 13 à partir du produit décrit en a)
- c) **4-Chloro-3-[1-(2,4-diméthoxybenzyl)-5-fluoro-3-H-2-oxoindolin-3-yl]benzoate de méthyle ; composé III.12 :**
10 Obtenu selon b) de la préparation 13 à partir du composé III.12 ; F = 138°C :
- d) **Acide 4-chloro-3-[1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-5-fluoro-2-oxoindolin-3-yl]benzoïque :**
A partir du produit décrit en c) et selon le mode opératoire de l'EXEMPLE 37, on obtient l'ester méthylique du composé attendu que l'on engage directement en
15 réaction de saponification dans les conditions de l'EXEMPLE 101 ; F = 89°C :
- e) Le composé racémique de l'EXEMPLE 214 est obtenu dans les conditions de l'EXEMPLE 102 ; F = 79°C :

EXEMPLE 215

- 20 **4-Chloro-3-[1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N,N-diéthylbenzamide**



; R₁ = -CH₃ ; R₂ = H ; R₃ = 4-OCH₃ ; R₄ = 2-OCH₃ ; X = H ; Y = H

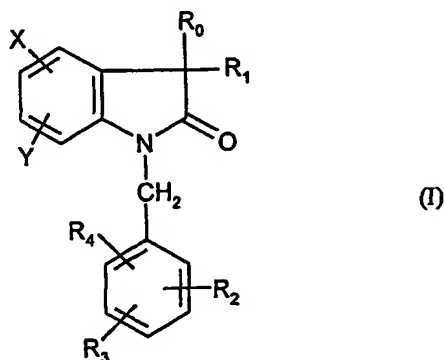
- a) **4-Chloro-3-[1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-hydroxy-2-oxoindolin-3-yl]benzoate de méthyle :**
25 A partir du composé IV.5 et selon le mode opératoire décrit dans l'EXEMPLE 20, on isole le produit attendu ; F = 172°C.
- b) **4-Chloro-3-[3-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-2-oxoindolin-3-yl]benzoate de méthyle :**
Obtenu selon a) de la préparation 13 à partir du produit décrit en a)
- 30 c) **4-Chloro-3-[1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-H-2-oxoindolin-3-yl]benzoate de méthyle ; composé III.13 :**
Obtenu selon b) de la préparation 13 à partir du composé III.13 ; F = 122°C :
- d) **Acide 4-chloro-3-[1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoïque :**

A partir du produit décrit en c) et selon le mode opératoire de l'EXEMPLE 37, on obtient l'ester méthylique du composé attendu que l'on engage directement en réaction de saponification dans les conditions de l'EXEMPLE 101 ; F = 103°C.

- 5 e) Le composé racémique de l'EXEMPLE 215 est obtenu dans les conditions de l'EXEMPLE 102 ; F = 85°C.

REVENDICATIONS

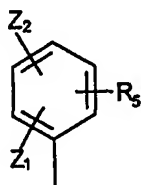
1. Composé sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères de formule :



5 dans laquelle :

- R₀ représente un groupe choisi parmi :

(i) :



dans lequel :

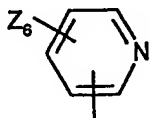
- Z₁ représente un atome de chlore, brome, iode ou fluor, un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy ou trifluorométhyle ;
- Z₂ représente un atome d'hydrogène, de chlore, brome, iode ou fluor, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₃-C₅)cycloalkyle, (C₁-C₄)alcoxy, un groupe (C₃-C₅)cycloalcoxy, ou (C₁-C₄)polyfluoroalkyle ;
- R₅ représente T₁W dans lequel T₁ représente -(CH₂)_m, m pouvant être égal à 0 ou 1, W représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxycarbonyl (ou carboxyle), (C₁-C₄)alcoxycarbonyl, 1,3-dioxolan-2-yle, 1,3-dioxan-2-yle,
- ou bien W représente un groupe -NR₆R₇ dans lequel R₆ et R₇ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alkylsulfonyl ou phénylsulfonyl dans lequel le groupe phényle peut être mono, di ou trisubstitué par Z₅ ; ou bien R₆ et R₇ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe morpholinyle éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un oxo, ou bien R₆ et R₇ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pipérazinyle éventuellement substitué en position 4 par un substituant Z₃ ; ou bien R₆ et R₇ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pyrrolidinyle ou pipéridinyle, lesdits groupes pyrrolidinyle et pipéridinyle étant éventuellement substitués par Z₄ ;

ou bien W représente un groupe $-NR_8COR_9$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle et R_9 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, benzyle, pyridyle, phényle, ledit groupe phényle pouvant être mono, di ou trisubstitué par Z_5 ; ou bien R_9 représente un groupe $-NR_{10}R_{11}$ dans lequel R_{10} et R_{11} représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un (C_1-C_4) alkyle, ou bien R_{10} et R_{11} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, ou morpholinyle éventuellement substitué par un groupe (C_1-C_4) alkyle, ou bien R_9 représente un groupe pyrrolidin-2-yle ou 3-yle, pipéridin-2-yle, 3-yle ou 4-yle, lesdits groupes pyrrolidinyle et pipéridinyle étant éventuellement substitués par Z_7 ; ou bien R_9 représente un groupe $-T_2-R_{12}$ ou $-T_2-COR_{12}$ dans lequel T_2 représente $-(CH_2)_n$, n pouvant être égal à 1, 2, 3 et 4, et R_{12} représente un groupe (C_1-C_4) alcoxy ou $-NR_{10}R_{11}$, R_{10} et R_{11} étant tels que définis ci-dessus ;

ou bien W représente un groupe $-CONR_{13}R_{14}$ dans lequel R_{13} représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, (C_3-C_7) cycloalkyle, un mono- ou polyfluoro (C_1-C_4) alkyle, et R_{14} représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, phényle éventuellement substitué par Z_5 , un groupe $-T_4-R_{15}$ dans lequel T_4 représente $-(CH_2)_q$ avec q égal à 1, 2, 3 ou 4 et R_{15} représente un groupe hydroxyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy, (C_1-C_4) alcoxycarbonyl, (C_1-C_4) alcoxycarbonylamino, phényle éventuellement mono-, disubstitué par Z_5 , un pyrid-2-yle, 3-yle ou 4-yle, un groupe $-NR_{16}R_{17}$ dans lequel R_{16} et R_{17} représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un (C_1-C_4) alkyle, ou bien R_{16} et R_{17} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe morpholinyle éventuellement mono ou disubstitué par un groupe (C_1-C_4) alkyle, ou bien R_{16} et R_{17} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pipérazinyle éventuellement substitué en position 4 par un substituant Z_3 , ou bien R_{16} et R_{17} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pyrrolidinyle ou pipéridinyle, lesdits groupes pyrrolidinyle et pipéridinyle étant éventuellement substitués par Z_5 étant entendu que lorsque q = 1, R_{15} est différent de hydroxyle, (C_1-C_4) alcoxy, (C_1-C_4) alcoxycarbonylamino, $-NR_{16}R_{17}$; ou bien R_{13} et R_{14} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe morpholinyle éventuellement mono ou disubstitué par un groupe (C_1-C_4) alkyle, pipérazinyle éventuellement substitué en position 4 par un substituant Z_3 ; ou bien R_{13} et R_{14} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe azétidinyle, pyrrolidinyle ou pipéridinyle, hexahydroazépinyle, lesdits groupes pyrrolidinyle, pipéridinyle et hexahydroazépinyle étant éventuellement mono ou disubstitués par Z_8 ;

- ou bien W représente un groupe OR_{18} dans lequel R_{18} représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_4) alcoxy (C_1-C_4) alkyle ou $-T_3-R_{19}$ dans lequel T_3 représente $-(CH_2)_p-$, p pouvant être égal à 2, 3 et R_{19} est choisi parmi les groupes hydroxyle, triphénylméthoxy, $-NR_{20}R_{21}$ dans lequel R_{20} représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle et R_{21} représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, tétrahydrofuranylméthyle ou tétrahydropyranylméthyle, ou bien R_{20} et R_{21} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe morpholinyle éventuellement mono ou disubstitué par un groupe (C_1-C_4) alkyle, pipérazinyle éventuellement substitué en position 4 par un substituant Z_3 ou bien R_{20} et R_{21} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pyrrolidinyle ou pipéridinyle, lesdits groupes pyrrolidinyle et pipéridinyle étant éventuellement substitués par Z_5 ;
- Z_3 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle, pyridyle ou phényle, un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle, (C_1-C_4) alcoxycarbonyle ;
 - Z_4 représente un oxo, un atome de fluor, un hydroxyle, un (C_1-C_4) alkyle, un benzyle, un amino, un (C_1-C_4) alkylamino, un di (C_1-C_4) alkylamino, un (C_1-C_4) alcoxy, un (C_1-C_4) alcoxycarbonyle, un (C_1-C_4) alcoxycarbonylamino ;
 - Z_5 représente un atome de chlore, brome, iode ou fluor, un groupe hydroxyle, un groupe (C_1-C_4) alkyle, ou (C_1-C_4) alcoxy ;
 - Z_7 représente un atome de fluor, un groupe hydroxyle, un groupe hydroxy (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alcoxy, un (C_1-C_4) alkylcarbonyle ;
 - Z_8 représente un atome de fluor, un groupe hydroxyle, (C_1-C_4) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle, benzyle, amino, (C_1-C_4) alkylamino, di (C_1-C_4) alkylamino, (C_1-C_4) alcoxycarbonyle, (C_1-C_4) alcoxycarbonylamino, (C_3-C_6) cycloalcoxy, hydroxycarbonyle, hydroxy (C_1-C_4) alkyle ou (C_1-C_4) alcoxy (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_4) alcoxy, $-CONR_{23}R_{24}$ dans lequel R_{23} et R_{24} représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un (C_1-C_4) alkyle, un mono ou polyfluoro (C_1-C_4) alkyle ou bien R_{23} et R_{24} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe pyrrolidinyle ou pipéridinyle, lesdits groupes pyrrolidinyle ou pipéridinyle étant éventuellement substitués par Z_3 , un difluorométhylidène ;

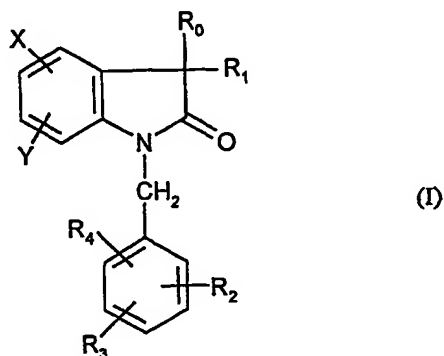
(ii) :



- Z_6 représente un atome de chlore ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ou (C_1-C_4) alcoxy ;
- R_1 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle comportant éventuellement une double ou une triple liaison ; (C_1-C_4) alcoxycarbonyle ; phényloxycarbonyle ou un groupe T_1-R_{22} dans

- lequel T_1 est tel que défini ci-dessus et R_{22} représente un groupe hydroxyle ou (C_1-C_4) alcoxy ;
- R_2 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor, un groupe (C_1-C_4) alkyle ou (C_1-C_4) alcoxy ;
 - 5 - R_3 représente un atome de chlore ou de fluor, un groupe (C_1-C_4) alkyle ; (C_1-C_4) alcoxy ; hydroxyle ; un groupe (C_1-C_4) carbamoyle ; un (C_1-C_4) alkylcarbonylamino ; nitro ; cyano ; trifluorométhyle ; amino ; (C_3-C_6) cycloalkylamino ; (C_1-C_4) alkylamino ; di (C_1-C_4) alkylamino ; tri (C_1-C_4) alkylammonium, A^+ , A^- étant un anion ; pyrrolidin-1-yle ; pipéridin-1-yle ; pipérazin-1-yle ; morpholin-4-yle ou hexahydroazépin-1-yle ;
 - 10 - X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, de chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe (C_1-C_4) alcoxy ou trifluorométhoxy ; ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, solvats et hydrates.

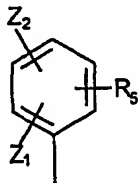
2. Composés selon la revendication 1 sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères de formule :
- 15



dans laquelle :

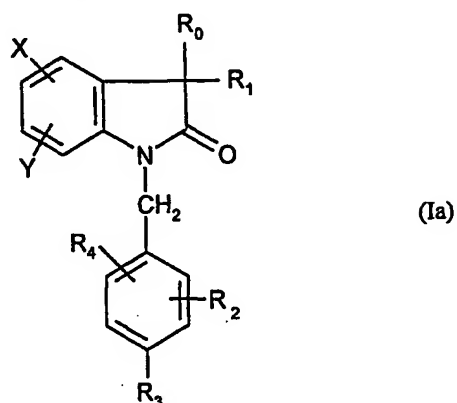
R_0 représente

(i) :



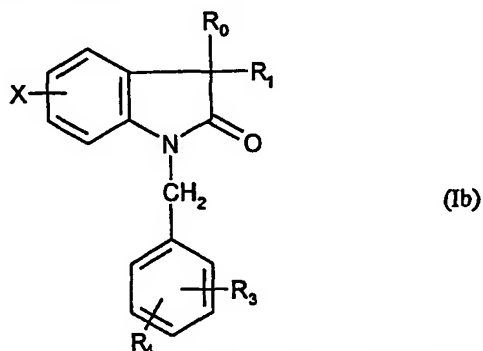
- 20 Z_1 , Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y , X sont tels que définis pour (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, solvats et hydrates.

3. Composés selon la revendication 2 de formule :



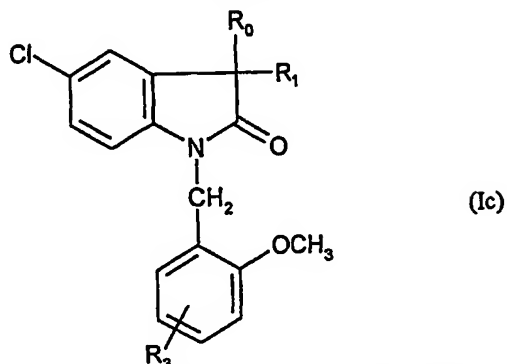
dans laquelle R_1 représente un groupe méthyle ou hydroxyle et R_0 , R_2 , R_3 , R_4 , X et Y sont tels que définis pour (I) ; sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables solvats et hydrates.

4. Composés selon la revendication 3 de formule :



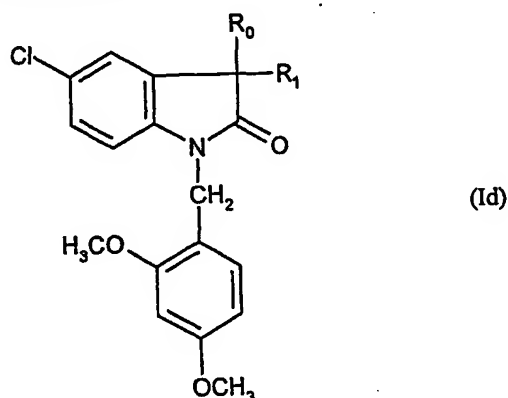
10 dans laquelle R_1 représente un groupe méthyle ou hydroxyle et R_0 , R_3 , R_4 et X sont tels que définis pour (I) ; sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables solvats et hydrates.

5. Composés selon la revendication 4 de formule :



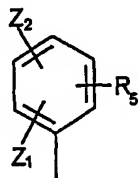
dans laquelle R_1 représente un groupe méthyle ou hydroxyle et R_0 et R_3 sont tels que définis pour (I) ; sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables solvats et hydrates.

6. Composés selon la revendication 5 de formule :



dans laquelle R_1 représente un groupe méthyle ou hydroxyle et R_0 est tel que défini pour (I) ; sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables solvats et hydrates.

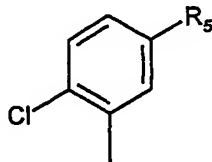
7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lesquelles R_0 représente le groupe :



15

Z_1 , Z_2 et R_5 étant tels que définis pour (I).

8. Composé selon la revendication 7 dans lesquels R_0 représente le groupe :



R_5 étant tel que défini pour (I).

- 5 9. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 dans lesquels R_1 représente un groupe méthyle.
10. Composés selon la revendication 1 choisis parmi :
- 5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one ;
- 10 5-Chloro-3-(2-chlorophényl)-1-[4-(isopropylamino)-2-méthoxybenzyl]-3-méthylindolin-2-one ;
- N*-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl} acétamide ;
- N*-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}-3-
- 15 méthylbutanamide ;
- N*-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl} benzamide ;
- N*-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl} nicotinamide ;
- 20 *N*-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}-2-méthoxyacétamide ;
- 3-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]anilino]-3-oxopropanoate de méthyle ;
- N*-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}-3-
- 25 méthoxypropanamide ;
- N*-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}-*N*-méthylacétamide ;
- N*-{4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]phényl}-*N*-méthylméthanesulfonamide ;
- 30 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N,N*-diéthyl benzamide ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N,N*-diméthyl benzamide ;

- 5-Chloro-3-[2-chloro-5-(1-pipéridinylcarbonyl)phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl
indolin-2-one ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl
benzamide ;
- 5 5-Chloro-3-(2-chloro-5-[[2-(méthoxyméthyl)-1-pyrrolidinyl]carbonyl]phényl)-1-(2,4-
diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one ;
- 5-Chloro-3-{2-chloro-5-[(2-méthyl-1-pipéridinyl)carbonyl]phényl}-1-(2,4-
diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one ;
- 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-
méthylbenzamide ;
- 10 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-2-
pipéridinecarboxylate de méthyle ;
- 5-Chloro-3-[2-chloro-5-[(4-hydroxy-1-pipéridinyl)carbonyl]phényl]-1-(2,4-
diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one ;
- 15 5-Chloro-3-[2-chloro-5-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-
méthylindolin-2-one ;
- 5-Chloro-3-[2-chloro-5-(4-morpholinylméthyl)phényl]-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl
indolin-2-one ;
- 5-Chloro-3-(2-chloro-5-[[2-(4-morpholinyl)éthoxy]méthyl]phényl)-1-(2,4-
diméthoxybenzyl)-3-méthylindolin-2-one ;
- 20 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-3-
hydroxypipéridine ;
- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-
(*R*)-3-hydroxypipéridine ;
- 25 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-4-
méthoxypipéridine ;
- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-4-
éthoxypipéridine ;
- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-
30 (*R,S*)-2,6-diméthylpipéridine ;
- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-
(*R*)-2-éthoxycarbonylpipéridine ;
- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-
(*R*)-2-*N,N*-diméthylaminocarbonylpipéridine ;
- 35 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-
(*R*)-2-(*N*-méthyl-*N*-2,2,2-trifluoroéthylaminocarbonyl)pipéridine ;

- 1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-
(R)-2-pyrrolidinocarbonylpipéridine ;
1-[4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]benzoyl]-
(S)-2-méthylpipéridine ;
- 5 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-(2-
phényléthyl)benzamide ;
4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-(4-
pyridylméthyl)benzamide, chlorhydrate ;
4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-(3-
pyridylméthyl)benzamide ;
- 10 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-(2-
pyridylméthyl)benzamide ;
4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-(2-
méthoxyéthyl)benzamide ;
- 15 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-(2-
diméthylaminoéthyl)benzamide, chlorhydrate ;
4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-(2-
morpholinoéthyl)benzamide ;
4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-(2-
pyrrolidinoéthyl)benzamide, chlorhydrate ;
- 20 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-(2-
pipéridinoéthyl)benzamide, chlorhydrate ;
4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-(2-
hydroxyéthyl)benzamide ;
- 25 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-(2-
(pyridin-4-yl)éthyl)benzamide, chlorhydrate ;
4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-
(2,2,2-trifluoroéthyl)benzamide ;
4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-méthyl-*N*-
(2,2,2-trifluoroéthyl)benzamide ;
- 30 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-éthyl-*N*-
isopropylbenzamide ;
4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-(2-
diméthylaminoéthyl)-*N*-(2,2,2-trifluoroéthyl)benzamide, chlorhydrate ;
- 35 4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-*N*-
cyclohexylbenzamide ;

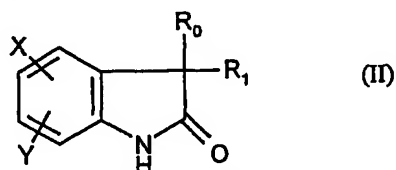
4-Chloro-3-[5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzyl)-3-méthyl-2-oxoindolin-3-yl]-N-éthyl-N-[3-(pyridin-4-yl)propyl]benzamide ;

sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, solvats et hydrates.

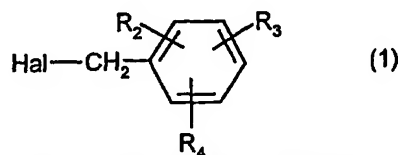
5

11. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

a) on fait réagir en présence d'une base un composé de formule :

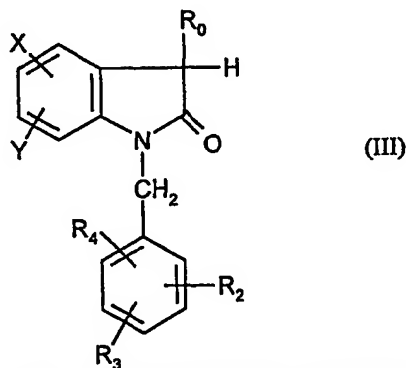


10 dans laquelle X, Y, R₀ et R₁ sont tels que définis pour (I), avec un halogénure de formule :



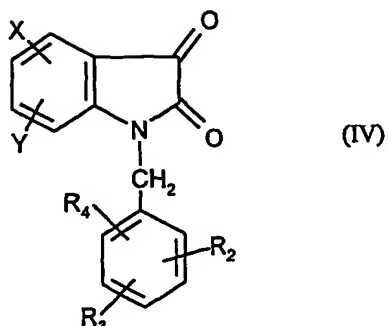
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R₂, R₃, R₄ sont tels que définis pour (I) ;

15 b) ou bien, lorsque R₁ représente un groupe électrophile, on transforme le composé de formule :



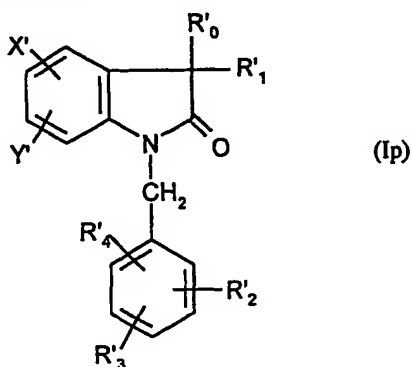
dans laquelle R₀, R₂, R₃, R₄, X et Y sont tels que définis pour (I), par l'action d'un dérivé R₁-Z, dans lequel Z représente un groupe partant, en présence d'une base ;

20 c) ou bien lorsque R₁ = OH, on met en réaction un dérivé de l'isatine de formule :



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , X et Y sont tels que définis pour (I), avec un dérivé organométallique R_0-M ou R_0MgHal , R_0 étant tel que défini pour (I), M étant un atome de métal et Hal un atome de brome ou d'iode ;

- 5 d) ou bien on soumet le composé de formule :



dans laquelle R'_0 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , X' et Y' représentent respectivement soit R_0 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X et Y tels que définis pour (I), soit un groupe précurseur de R_0 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X et Y , à un traitement ultérieur pour transformer l'un quelconque des groupes R'_0 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , X' ou Y' en respectivement, R_0 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X ou Y tels que définis pour (I).

12. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient à titre de principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 caractérisée en ce qu'elle contient un antagoniste des récepteurs de l'ocytocine selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, en association avec un antagoniste des récepteurs V_{1a} de la vasopressine.

14. Produit contenant un antagoniste des récepteurs de l'ocytocine selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, et un antagoniste des récepteurs V_{1a} de la vasopressine pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps

dans le traitement des dysménorrhées, de l'endométriose, le contrôle du travail prématuré et pour contrôler le travail préparatoire en vue d'un accouchement par césarienne.

- 5 15. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les désordres ocytocine-dépendants.
16. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la préparation d'un médicament tocolytique ou relaxant utérin.
- 10 17. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la préparation de médicaments destinés à favoriser la cicatrisation, traiter l'analgésie, l'anxiolyse, la dépression, la schizophrénie, l'autisme, le syndrome obsessionnel et compulsif, améliorer le comportement maternel et social, faciliter la reconnaissance et l'acceptation de la mère par l'enfant, traiter les troubles de la mémoire, réguler la prise de nourriture et de boisson, la dépendance aux drogues, le sevrage et la motivation sexuelle, traiter les désordres de la sphère urogénitale dans les domaines obstétriques et gynécologiques, contrôler les contractions de l'utérus avant que la grossesse soit arrivée à terme, contrôler le travail prénatal, 15 traiter les dysménorrhées, contrôler le travail préparatoire en vue d'un accouchement par césarienne, résoudre les problèmes de stérilité, fertilité, contrôler les naissances, contrôler l'oestrus, l'arrêt de l'allaitement, le sevrage, le transfert et l'implantation d'embryons, traiter l'endométriose, l'incontinence urinaire à l'effort ou d'urgence, l'hypertrophie bénigne de la prostate, les dysfonctions érectiles, l'hypertension, l'hyponatrémie, l'insuffisance cardiaque, l'athérosclérose, 25 l'angiogénèse, réguler le stockage des graisses par l'adipocyte et traiter les cancers mammaires ou prostatiques.
18. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.
- 30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/00980

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/34 A61K31/404 A61P5/10 C07D209/38 C07D405/10
C07D401/04 C07D401/12 C07D403/12 C07D403/10 C07D401/10
C07D405/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | WO 95 18105 A (SANOFI) 6 July 1995 (1995-07-06) cited in the application page 1 -page 2, line 13; claim 1 | 1,12,15 |
| A | EP 0 636 608 A (SANOFI) 1 February 1995 (1995-02-01) cited in the application page 20, line 41 -page 21, line 6; claim 1 | 1,12,15 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 August 2001

Date of mailing of the international search report

30/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/00980

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9518105 A | 06-07-1995 | FR 2714378 A | 30-06-1995 |
| | | EP 0687251 A | 20-12-1995 |
| | | JP 8507092 T | 30-07-1996 |
| | | US 5594023 A | 14-01-1997 |
| | | US 5773612 A | 30-06-1998 |
| | | | |
| EP 636608 A | 01-02-1995 | FR 2708605 A | 10-02-1995 |
| | | AU 684791 B | 08-01-1998 |
| | | AU 6878994 A | 09-02-1995 |
| | | CA 2129215 A | 31-01-1995 |
| | | CN 1107467 A | 30-08-1995 |
| | | FI 943570 A | 31-01-1995 |
| | | HU 70408 A | 30-10-1995 |
| | | IL 110482 A | 11-04-1999 |
| | | JP 7247269 A | 26-09-1995 |
| | | NO 942834 A | 31-01-1995 |
| | | NZ 264122 A | 26-07-1996 |
| | | RU 2141476 C | 20-11-1999 |
| | | US 5849780 A | 15-12-1998 |
| | | US 5686624 A | 11-11-1997 |
| | | US 5663431 A | 02-09-1997 |
| | | US 5728723 A | 17-03-1998 |
| | | US 5726322 A | 10-03-1998 |
| | | ZA 9405656 A | 09-03-1995 |
| | | | |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D n de Internationale No
PCT/FR 01/00980

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D209/34 A61K31/404 A61P5/10 C07D209/38 C07D405/10
C07D401/04 C07D401/12 C07D403/12 C07D403/10 C07D401/10
C07D405/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| A | WO 95 18105 A (SANOFI) 6 juillet 1995 (1995-07-06) cité dans la demande page 1 -page 2, ligne 13; revendication 1 | 1, 12, 15 |
| A | EP 0 636 608 A (SANOFI) 1 février 1995 (1995-02-01) cité dans la demande page 20, ligne 41 -page 21, ligne 6; revendication 1 | 1, 12, 15 |

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 août 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/08/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D. de Internationale No

PCT/FR 01/00980

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 9518105 A | 06-07-1995 | FR 2714378 A | 30-06-1995 |
| | | EP 0687251 A | 20-12-1995 |
| | | JP 8507092 T | 30-07-1996 |
| | | US 5594023 A | 14-01-1997 |
| | | US 5773612 A | 30-06-1998 |
| EP 636608 A | 01-02-1995 | FR 2708605 A | 10-02-1995 |
| | | AU 684791 B | 08-01-1998 |
| | | AU 6878994 A | 09-02-1995 |
| | | CA 2129215 A | 31-01-1995 |
| | | CN 1107467 A | 30-08-1995 |
| | | FI 943570 A | 31-01-1995 |
| | | HU 70408 A | 30-10-1995 |
| | | IL 110482 A | 11-04-1999 |
| | | JP 7247269 A | 26-09-1995 |
| | | NO 942834 A | 31-01-1995 |
| | | NZ 264122 A | 26-07-1996 |
| | | RU 2141476 C | 20-11-1999 |
| | | US 5849780 A | 15-12-1998 |
| | | US 5686624 A | 11-11-1997 |
| | | US 5663431 A | 02-09-1997 |
| | | US 5728723 A | 17-03-1998 |
| | | US 5726322 A | 10-03-1998 |
| | | ZA 9405656 A | 09-03-1995 |